Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 40 del 18 febbraio 1992 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 18 febbraio 1992** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 33

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **116.**

Attuazione della direttiva n. 86/609/CEE in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **117.**

Attuazione della direttiva n. 87/22/CEE concernente l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia.

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **118.**

Attuazione delle direttive n. 81/602/CEE, n. 85/358/CEE, n. 86/469/CEE, n. 88/146/CEE e n. 88/299/CEE relative al divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica e ad azione tireostatica nelle produzioni animali, nonché alla ricerca di residui negli animali e nelle carni fresche.

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **119.**

Attuazione delle direttive n. 81/851/CEE, n. 81/852/CEE, n. 87/20/CEE e n. 90/676/CEE relative ai medicinali veterinari.

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **120.**

Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio.

SOMMARIO

LEGGI, DECRETI E ORDINANZE PRESIDENZIALI

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. 116.

Attuazione della direttiva n. 86/609/CEE in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 66 della legge 29 dicembre 1990, n. 428, recante delega al Governo per l'attuazione della direttiva 86/609/CEE del Consiglio del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati ai fini sperimentali o ad altri fini scientifici;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro, della sanità e dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Capo I

DISPOSIZIONI GENERALI

Art. 1.

1. Il presente decreto disciplina la protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

Art. 2.

1. Ai sensi del presente decreto si intende per:

a) "animale" non altrimenti specificato: qualsiasi vertebrato vivo non umano, ivi comprese le forme larvali autonome capaci o non di riprodursi a esclusione di altre forme fetali o embrionali;

b) "animali da esperimento": ogni animale utilizzato o da utilizzare in esperimenti;

c) "animali da allevamento": animali allevati appositamente per essere impiegati in esperimenti in stabilimenti approvati dalla autorità competente o registrati presso quest'ultima;

d) "esperimento": l'impiego di un animale a fini sperimentali o ad altri fini scientifici che può causare dolore, sofferenza, angoscia o danni temporanei durevoli, compresa qualsiasi azione che intenda o possa determinare la nascita di un animale in queste condizioni, ma esclusi i metodi meno dolorosi di uccisione o di marcatura di un animale comunemente accettati come umanitari; un esperimento comincia quando un animale è preparato per la prima volta ai fini dell'esperimento e termina quando non occorrano ulteriori osservazioni per l'esperimento in corso; l'eliminazione del dolore, della sofferenza, dell'angoscia o dei danni durevoli, grazie alla corretta applicazione di un anestetico, di un analgesico o di altri metodi, non pone l'utilizzazione di un animale al di fuori dell'ambito di questa definizione. Sono escluse le pratiche agricole o cliniche veterinarie non sperimentali;

e) "autorità responsabile del controllo degli esperimenti": Ministero della sanità;

f) "persona competente": chiunque sia provvisto del titolo idoneo a svolgere le funzioni previste nel presente decreto;

g) "stabilimento": qualsiasi impianto, edificio, gruppo di edifici o altri locali; può comprendere anche un luogo non completamente chiuso o coperto e strutture mobili;

h) "stabilimento di allevamento": qualsiasi stabilimento in cui gli animali vengono allevati allo scopo di essere successivamente utilizzati in esperimenti;

i) "stabilimento fornitore": qualsiasi stabilimento diverso da quello di allevamento, che fornisce animali destinati ad essere utilizzati in esperimenti;

j) "stabilimento utilizzatore": qualsiasi stabilimento in cui gli animali vengono utilizzati in esperimenti;

k) "adeguatamente anestetizzato": privato della sensibilità mediante metodi di anestesia locale oppure generale, conformi alla pratica veterinaria;

l) "uccisione con metodi umanitari": uccisione di un animale in condizioni che comportino, secondo la specie, la minore sofferenza fisica e psicologica.

Art. 3.

1. L'utilizzazione degli animali negli esperimenti oltre che per quelli previsti dall'art. 1, comma 1, della legge 12 giugno 1931, n. 924, come modificata con legge 1° maggio 1941, n. 615, è consentito solo per uno o più dei seguenti fini:

a) lo sviluppo, la produzione e le prove di qualità, di efficacia e di innocuità dei preparati farmaceutici, degli alimenti e di quelle altre sostanze o prodotti che servono:

1) per la profilassi, la diagnosi o la cura di malattie, di cattivi stati di salute o di altre anomalie o dei loro effetti sull'uomo, sugli animali o sulle piante;

2) per la valutazione, la rilevazione, il controllo o le modificazioni delle condizioni fisiologiche nell'uomo, negli animali o nelle piante;

b) la protezione dell'ambiente naturale nell'interesse della salute e del benessere dell'uomo e degli animali.

2. Gli esperimenti possono essere eseguiti soltanto su animali da allevamento appartenenti alle specie elencate nell'allegato I, esclusi cani, gatti e primati non umani, e può aver luogo soltanto negli stabilimenti utilizzatori autorizzati.

3. Gli esperimenti sono vietati sugli animali appartenenti a specie in estinzione, ai sensi della legge 19 dicembre 1975, n. 874, che ratifica la Convenzione di Washington, nonché sugli animali appartenenti a specie minacciate ai sensi dell'allegato *C*1 del regolamento CEE 3626/82.

4. L'utilizzazione degli animali è consentita anche negli esperimenti preordinati all'ottenimento di acquisizione scientifiche di base quando queste siano propedeutiche agli esperimenti di cui al comma 1.

5. Le violazioni ai commi 1, 2, 3 e 4, indipendentemente dall'esercizio dell'azione penale nel caso che il fatto costituisca reato, sono punite con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 5 milioni a lire 60 milioni.

Art. 4.

1. Gli esperimenti di cui all'art. 3 possono essere eseguiti soltanto quando, per ottenere il risultato ricercato, non sia possibile utilizzare altro metodo scientificamente valido, ragionevolmente e praticamente applicabile, che non implichi l'impiego di animali.

2. Quando non sia possibile ai sensi del comma 1 evitare un esperimento, si deve documentare alla autorità sanitaria competente la necessità del ricorso ad una specie determinata e al tipo di esperimento; tra più esperimenti debbono preferirsi:

1) quelli che richiedono il minor numero di animali;

2) quelli che implicano l'impiego di animali con il più basso sviluppo neurologico;

3) quelli che causano meno dolore, sofferenza, angoscia o danni durevoli;

4) quelli che offrono maggiori probabilità di risultati soddisfacenti.

3. Tutti gli esperimenti devono essere effettuati sotto anestesia generale o locale.

4. Un animale non può essere utilizzato più di una volta in esperimenti che comportano forti dolori, angoscia o sofferenze equivalenti.

5. Gli esperimenti devono essere eseguiti, direttamente o sotto la loro diretta responsabilità, da laureati in medicina e chirurgia, medicina veterinaria, biologia, scienze naturali o da persone munite di altro titolo riconosciuto idoneo ed equivalente con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro della università e della ricerca scientifica e tecnologica.

6. Le persone che effettuano esperimenti o quelle persone che si occupano direttamente o con compiti di controllo di animali utilizzati in esperimenti devono avere un'istruzione e una formazione adeguata.

7. La persona che esegue l'esperimento o ne ha la supervisione deve inoltre avere una formazione scientifica attinente alle attività sperimentali di sua competenza ed essere in grado di manipolare e curare gli animali di laboratorio, deve inoltre aver dimostrato all'autorità competente di aver raggiunto un sufficiente livello di formazione in proposito.

8. Le violazione di cui al comma 3, sono punite ai sensi dell'art. 727 del codice penale, oltre che con la sanzione amministrativa da lire 10 milioni a lire 100 milioni; in caso di violazione continuata o di recidiva, la sanzione amministrativa è aumentata di un terzo e, indipendentemente dal procedimento penale, il responsabile viene sospeso per un massimo di cinque anni da ogni autorizzazione ad effettuare esperimenti su animali.

9. Per le violazioni al comma 4, si applica la sanzione amministrativa, pecuniaria di cui al comma 8 diminuita di un terzo.

10. Le violazioni ai commi 5, 6 e 7 sono punite, salvo che il fatto costituisca reato, con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 5 milioni a lire 40 milioni.

Art. 5.

1. Chiunque alleva, fornisce o utilizza animali da esperimento deve provvedere, conformemente alle linee di indirizzo dell'allegato II, a che:

a) gli animali siano tenuti in un ambiente che consente una certa libertà di movimento e fruiscano di alimentazione, acqua e cure adeguate alla loro salute e al loro benessere;

b) sia ridotta al minimo qualsiasi limitazione alla possibilità di soddisfare ai bisogni fisiologici e comportamentali dell'animale;

c) siano effettuati controlli quotidiani per verificare le condizioni fisiche in cui gli animali sono allevati, tenuti o utilizzati;

d) un medico veterinario controlli il benessere e le condizioni di salute degli animali allo scopo di evitare danni durevoli, dolore, inutili sofferenze o angoscia;

e) siano adottate le misure dirette a correggere tempestivamente difetti o sofferenze eventualmente constatati.

Art. 6.

1. Gli esperimenti devono essere effettuati in modo da evitare angoscia e sofferenza o dolore inutili agli animali.

2. Sempreché sia compatibile con le finalità dell'esperimento, l'animale che, una volta passato l'effetto dell'anestesia, soffra molto deve essere trattato in tempo con degli analgesici o, se questo non è possibile, deve venire immediatamente ucciso con metodi umanitari.

3. L'animale mantenuto in vita, al termine di un esperimento, può essere tenuto presso lo stabilimento utilizzatore o altro stabilimento di custodia o rifugio, purchè siano assicurate le condizioni di cui all'art. 5.

4. Un medico veterinario controlla la buona esecuzione delle procedure di esperimento, al termine decide se l'animale debba essere mantenuto in vita o soppresso; procede comunque alla sua soppressione quando nell'animale permangano condizioni di sofferenza o angoscia oppure quando sia impossibile mantenere l'animale nelle condizioni di benessere di cui all'art. 5.

5. È vietato eseguire sugli animali interventi che li rendano afoni ed è altresì vietato il commercio l'acquisto e l'uso per esperimenti di animali resi afoni.

Art. 7.

1. Chiunque intende effettuare esperimenti deve darne comunicazione al Ministero della sanità, indicando la sede dello stabilimento utilizzatore e producendo a corredo la documentazione atta a dimostrare che l'esperimento è necessario per effettuare un progetto di ricerca mirato ad uno dei fini di cui all'art. 3, comma 1, inevitabile ai sensi dell'art. 4 che siano assicurate le condizioni previste nell'art. 5, e ne invia copia anche alla regione, alla prefettura, al comune ed alla unità sanitaria locale competente per territorio.

2. I progetti di ricerca di cui al comma 1, che non siano relativi a ordinarie prove di qualità, efficacia e innocuità, hanno durata massima di tre anni; ove si preveda che tale termine non sia sufficiente, l'interessato un anno prima della scadenza chiede al Ministero della sanità l'autorizzazione alla prosecuzione dell'esperimento.

3. In deroga al comma 1, le prove diagnostiche, mediche e medico veterinarie, che prevedono impiego di animali, devono essere eseguite conformemente alle disposizioni del presente decreto, previa comunicazione alla unità sanitaria locale competente per territorio.

Capo II

Disposizioni derogatorie

Art. 8.

1. Il Ministro della sanità, su domanda, può autorizzare:

a) esperimenti sugli animali cui all'art. 3, comma 3, a condizione che gli stessi siano conformi al regolamento CEE 3626/82 e che siano mirati alla ricerca ai fini di conservazione delle specie considerate oppure a verifiche medico-biologiche essenziali purchè la specie considerata si riveli, eccezionalmente, l'unica adatta allo scopo;

b) esperimenti sui primati non umani, sui cani e sui gatti soltanto quando obiettivo siano verifiche medico-biologiche essenziali e gli eperimenti su altri animali non rispondano agli scopi dell'esperimento;

2. Il Ministro della sanità stabilisce, con il decreto di autorizzazione, le eventuali prescrizioni da rispettare nell'esecuzione dell'esperimento.

3. In deroga all'art. 3, comma 1, il Ministro della sanità autorizza gli esperimenti a semplice scopo didattico soltanto in caso di inderogabile necessità e non sia possibile ricorrere ad altri sistemi dimostrativi.

Art. 9.

1. In deroga all'art. 4, comma 3, un esperimento può essere effettuato senza anestesia, soltanto su autorizzazione del Ministro della sanità se l'anestesia è più traumatica per l'animale dell'esperimento stesso oppure eccezionalmente incompatibile con il fine dell'esperimento.

2. Nell'ipotesi di cui al comma 1 si deve ricorrere ad analgesici o ad altri mezzi adeguati ad assicurare che il dolore, la sofferenza, l'angoscia o il danno siano ridotti e che dolore, sofferenza e angoscia residui non siano forti.

3. Ogni esperimento, che comporta o rischia di comportare gravi lesioni o un forte dolore che potrebbe protrarsi, deve essere specificamente dichiarato per l'autorizzazione del Ministro della sanità, che la concede alle condizioni di cui al comma 1 e solo in caso di eccezionale importanza dell'esperimento.

Capo III

Stabilimenti

Art. 10.

1. Il comune autorizza l'apertura di stabilimenti di allevamento e di stabilimenti fornitori, tiene un elenco aggiornato degli stabilimenti autorizzati e ne trasmette copia al Ministero della sanità nonchè alla regione e alla prefettura.

2. Gli stabilimenti di cui al comma 1 devono soddisfare le condizioni di cui all'art. 4, commi 6 e 7, ed all'art. 5.

3. Il responsabile di uno stabilimento fornitore può ricevere animali solo da uno stabilimento di allevamento o da altri stabilimenti fornitori oppure animali legalmente importati, a condizione che non si tratti di animali selvatici o randagi.

4. L'autorizzazione di cui al comma 1, deve esplicitamente indicare la persona competente che nello stabilimento è incaricata di assicurare direttamente o di organizzare l'assistenza degli animali allevati o tenuti in tale stabilimento nel rispetto delle disposizioni del presente decreto.

Art. 11.

1. Il responsabile di stabilimenti di allevamento e di stabilimenti fornitori è tenuto a registrare il numero e le specie degli animali venduti o forniti, la data in cui sono stati venduti o forniti, il nome e l'indirizzo del destinatario, nonchè il numero e la specie degli animali morti negli stabilimenti stessi.

2. L'autorità comunale sottopone a vidimazione i registri che devono essere conservati negli stabilimenti autorizzati per un minimo di tre anni a decorrere dall'ultima registrazione e messi a disposizione dell'autorità che effettua l'ispezione.

Art. 12.

1. Chiunque intende porre in esercizio uno stabilimento utilizzatore deve ottenere la preventiva autorizzazione del Ministero della sanità.

2. L'autorizzazione, è concessa se:

1) gli stabilimenti utilizzatori sono dotati di impianti e attrezzature adeguate alle specie animali utilizzate ed agli esperimenti che vi sono effettuati;

2) la concezione, la costruzione ed il funzionamento sono tali da garantire che gli esperimenti siano condotti nel modo più appropriato possibile, al fine di ottenere risultati concreti con il minor numero possibile di animali ed il minimo dolore, sofferenza, angoscia o danni durevoli;

3) sono individuate le persone responsabili dell'assistenza degli animali e del funzionamento delle attrezzature;

4) è disponibile un numero sufficiente di persone qualificate;

5) sono assicurate da parte di un medico veterinario, la consulenza e l'assistenza veterinaria nonchè la consulenza sul benessere degli animali.

3. Il responsabile di stabilimenti utilizzatori deve tenere un registro in cui si annotano tutti gli animali utilizzati; in particolare, i registri devono indicare il numero e la specie di tutti gli animali acquistati, la provenienza e la data del loro arrivo, della loro nascita o della morte.

4. I registri, di cui al comma 3, preventivamente vidimati dal Ministero della sanità, devono essere tenuti per almeno tre anni e presentati all'autorità che ne faccia richiesta.

Art. 13.

1. Ogni cane, gatto o primate non umano che vive in uno stabilimento d'allevamento, fornitore o utilizzatore deve essere dotato, prima dello svezzamento, di un marchio di identificazione individuale nel modo meno doloroso possibile.

2. I cani, i gatti o i primati non umani non contrassegnati che sono portati in uno stabilimento per la prima volta dopo lo svezzamento devono essere contrassegnati non appena possibile.

3. Per i cani, i gatti o i primati non umani non ancora svezzati che vengono trasferiti da uno stabilimento di cui al comma 2 ad un altro, che non sia stato possibile contrassegnare in anticipo, lo stabilimento di destinazione dovrà conservare sino alla marchiatura una documentazione contenente informazioni esaurienti, in particolare l'identità della madre.

4. Nei registri degli stabilimenti devono figurare i dati relativi all'identità e all'origine di tutti i cani, i gatti o i primati non umani presenti.

Capo IV

SANZIONI

Art. 14.

1. Chiunque violi le disposizioni di cui agli articoli 5 e 6, salvo che il fatto costituisca reato, è punito con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 5 milioni a 30 milioni; in caso di violazione continuata o di recidiva il massimo della sanzione è aumentato fino a 150 milioni.

2. Il medico veterinario che omette la consulenza e l'assistenza al buon mantenimento degli animali ed alla buona esecuzione degli esperimenti o che le effettua con negligenza o imperizia gravi viene deferito all'ordine dei medici veterinari.

3. Chiunque effettui esperimenti autorizzati senza osservare le prescrizioni delle autorizzazioni è punito con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 5 milioni a 20 milioni.

4. Tutte le contravvenzioni alle altre disposizioni del presente decreto sono punite con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 1 milione a 6 milioni.

Capo V

NORME FINALI E TRANSITORIE

Art. 15.

1. Il Ministero della sanità raccoglie i dati statistici sull'utilizzazione di animali a fini sperimentali in base agli elementi contenuti nelle richieste di autorizzazione, nelle comunicazioni ricevute nonchè nelle relazioni presentate e li pubblica almeno ogni tre anni nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

2. I dati statistici concernono:

a) il numero e le specie di animali utilizzati in esperimenti;

b) il numero degli animali di cui alla lettera *a)*, suddivisi in categorie selezionate; utilizzati negli esperimenti, di cui all'art. 3;

c) il numero degli animali di cui alla lettera *a)* suddivisi in categorie selezionate, utilizzati negli esperimenti richiesti dalle legge vigenti.

3. Non devono essere pubblicate le informazioni pervenute in applicazione del presente decreto quando rivestono un particolare interesse commerciale.

Art. 16.

1. Al fine di evitare inutili ripetizioni degli esperimenti destinati ad ottemperare a disposizioni legislative e a disposizioni comunitarie relative alla salute o alla sicurezza, il Ministro della sanità, tramite l'Istituto superiore di sanità secondo quanto previsto all'art. 9 della legge 23 dicembre 1978, n. 833:

a) considera, per quanto possibile, validi i dati risultanti dagli esperimenti eseguiti nel territorio di altro Stato membro a meno che non siano necessarie ulteriori prove per proteggere la salute pubblica e la sicurezza;

b) adotta, come metodi ufficiali, quelli che comportano l'impiego di un sempre minor numero di animali come specie e come categorie.

c) adotta, avvalendosi secondo le rispettive competenze dell'Istituto superiore di sanità e della Direzione generale dei servizi veterinari, metodi alternativi per l'ottimizzazione dell'impiego degli animali.

2. Il Ministro della sanità comunica alla Commissione delle Comunità europee informazioni sulla legislazione e sulle pratiche amministrative relative agli esperimenti su animali, ivi compresi gli obblighi cui ottemperare prima di commercializzare i prodotti nonchè informazioni su tutti gli esperimenti svolti nel proprio territorio e sulle autorizzazioni o su ogni altro elemento di ordine amministrativo concernente detti esperimenti.

Art. 17.

1. Nella programmazione e pianificazione dei piani di ricerca scientifica applicata alla sanità umana e animale ed alla salubrità dell'ambiente, saranno preferiti, ove possibile:

a) quelli che non si avvalgono di sperimentazione animale;

b) quelli che si avvalgono di metodi alternativi;

c) quelli che utilizzano un minor numero di animali e comportino procedimenti meno dolorosi;

d) le ricerche su protocolli per il minore impiego di specie e di numero di animali;

e) le ricerche intese allo studio di metodi alternativi.

2. Il Ministro della sanità con proprio decreto da emanarsi entro un anno dall'entrata in vigore del presente decreto stabilisce i requisiti necessari ai fini di cui all'art. 4, commi 6 e 7.

Art. 18.

1. Il Ministro della sanità con proprio decreto, sentito l'Istituto superiore di sanità, può limitare il numero delle specie di cui all'allegato I o il numero delle razze o categorie all'interno di ciascuna specie.

2. Il Ministro della sanità, con proprio decreto può modificare le linee di indirizzo di cui all'allegato II per tener conto dei progressi tecnologici.

3. Il Ministro della sanità adotta con proprio decreto misure più rigorose nell'utilizzazione degli animali negli esperimenti.

Art. 19.

1. Le spese relative alle ispezioni ed ai controlli, necessarie per il rilascio delle autorizzazioni previste dal presente decreto, sono a carico del richiedente.

Art. 20.

1. Le disposizioni della legge 12 giugno 1931, n. 924, come modificata dalla legge 1° maggio 1941, n. 615, sono abrogate, ad esclusione dell'art. 1, commi I e III.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 27 gennaio 1992

COSSIGA

ANDREOTTI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

ROMITA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE MICHELIS, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

CARLI, *Ministro del tesoro*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

RUBERTI, *Ministro dell'Università e della ricerca scientifica e tecnologica*

Visto, *il Guardasigilli:* MARTELLI

ALLEGATO I

ELENCO DEGLI ANIMALI DA ESPERIMENTO

— Topo	*Mus musculus*
— Ratto	*Rattus norvegicus*
— Porcellino d'India	*Cavia porcellus*
— Mesocriceto dorato	*Mesocricetus auratus*
— Coniglio	*Oryctolagus cuniculus*
— Primati non umani	
— Cane	*Canis familiaris*
— Gatto	*Felis catus*
— Quaglia	*Coturnix coturnix*

ALLEGATO II

LINEE DI INDIRIZZO PER LA SISTEMAZIONE E LA TUTELA DEGLI ANIMALI

(Articolo 5 del Decreto)

INTRODUZIONE

1. Scopo del decreto è garantire che gli animali da esperimento vengano adeguatamente trattati è che non vengano loro inflitti inutilmente dolori, sofferenze, angoscia o danni durevoli e garantire altresì che, laddove siano inevitabili, questi danni vengano limitati al minimo.

2. È vero che taluni esperimenti sono svolti in condizioni di terreno aperto, in animali allo stato selvatico ed autosufficienti, ma questi esperimenti sono molto rari. Quasi sempre gli animali utilizzati devono, per ragioni pratiche, essere tenuti sotto un certo controllo fisico, in strutture che variano dal recinto esterno alle gabbie per piccoli animali, in uno stabulario. Svariati interessi si trovano così in conflitto. Da un lato l'animale i cui bisogni di movimento, di relazione sociale ed altre manifestazioni vitali subiscono una certa repressione, dall'altro lo sperimentatore ed i suoi assistenti che esigono un controllo completo dell'animale e del suo ambiente. In questo conflitto, gli interessi degli animali vengono talvolta in secondo piano.

3. Per tale ragione l'art. 5 prevede che: «per quanto riguarda il trattamento generale e la sistemazione degli animali:

a) tutti gli animali da esperimento siano alloggiati e godano di un ambiente, di una certa libertà di movimento, di un'alimentazione, di acqua e di cure adeguate alla loro salute e al loro benessere;

b) qualsiasi limitazione alla possibilità di soddisfare ai bisogni fisiologici e comportamentali di un animale da esperimento sia ridotta al minimo;».

4. Il presente allegato traccia alcuni orientamenti fondati sulle conoscenze e sulla prassi attuale in materia di sistemazione e di tutela degli animali. Esso illustra ed integra i principi di base adottati nell'art. 5, ed intende assistere le autorità, gli istituti ed i singoli nel perseguire gli obiettivi del decreto.

5. La parola «tutela», utilizzata in relazione agli abimali che servono o dovranno servire in esperimenti, comprende tutti gli aspetti della relazione tra l'animale e l'uomo. Con tale termine si intende la somma di risorse materiali utilizzate dall'uomo. Essa inizia nel momento in cui l'animale è prescelto ai fini dell'esperimento, e dura fino a quando sarà ucciso con metodo indolore, od in altro modo eliminato a cura dell'istituto, al termine dell'esperimento.

6. L'allegato ha lo scopo di offrire consigli sulla progettazione di appropriati locali per animali. Si hanno tuttavia vari modi di allevare o di ospitare animali da laboratorio che variano fondamentalmente l'uno dall'altro per quanto riguarda il grado di controllo dell'ambiente microbiologico. Occorre tener presente che il personale dovrà talvolta essere in grado di valutare il carattere e le condizioni degli animali quando le norme raccomandate in materia di spazio dovessero risultare insufficienti, ad esempio nel caso di animali particolarmente aggressivi. L'applicazione degli orientamenti delineati nel presente allegato dovrà tener conto degli imperativi delle singole situazioni. Inoltre, è opportuno specificare il carattere delle linee di indirizzo. A differenza delle disposizioni della direttiva, essi non sono vincolanti: trattasi di raccomandazioni lasciate alla discrezione degli interessati, intese a servire di guida in materia di prassi e di norme di laboratorio che tutti gli addetti dovranno in conoscenza cercare di applicare per il meglio.

7. Infine, per ragioni pratiche e finanziarie, le attuali attrezzature di uno stabulario non dovrebbero essere sostituite prima di essere logore o divenute comunque superflue. In attesa di sostituirle con attrezzature conformi ai presenti orientamenti, questi ultimi dovrebbero essere seguiti per quanto possibile, adattando il numero e le dimensioni degli animali alle gabbie ed ai box esistenti.

DEFINIZIONI

Oltre alle definizioni di cui all'articolo 2 nel presente allegato si intende per:

a) «locali di permanenza»: i locali in cui gli animali vivono normalmente, sia a scopo di riproduzione e di allevamento sia durante lo svolgimento di un esperimento;

b) «gabbia»: il contenitore fisso o mobile, recintato da muri del quale almeno una parete è costituita da sbarre o da griglia metallica o, se necessario, da reti e nel quale uno o più animali vengono tenuti o trasportati; in funzione del tasso di popolamento e delle dimensioni della gabbia, la libertà di movimento degli animali è più o meno limitata;

c) «box» chiuso: superficie racchiusa da mura, sbarre o da griglia metallica nel quale sono tenuti uno o più animali; secondo le dimensioni del box e del tasso di popolamento, la libertà di movimento degli animali è in genere meno limitata che in una gabbia;

d) «paddock»: superficie recintata da staccionata, mura, sbarre o da griglia metallica, situato in genere all'esterno di una costruzione, nel quale gli animali tenuti in gabbia o in recinto chiuso possono muoversi liberamente durante determinati periodi, conformemente ai loro bisogni etologici e fisiologici, ad esempio per fare del moto;

e) «box di stalla»: piccolo scompartimento a tre lati, generalmente dotato di mangiatoia e di tramezzi laterali, nel quale possono essere tenuti legati uno o due animali.

1. STRUTTURE

1.1. *Funzione e progettazione generale*

1.1.1. Tutte le strutture dovrebbero essere progettate in modo da offrire un ambiente appropriato alle specie da ospitare. Dovranno inoltre essere studiate in modo da impedire l'accesso ai non addetti.

Anche le strutture che fanno parte di un edificio più importante dovrebbero essere protette da adeguate norme di costruzione e da disposizioni che limitino il numero delle entrate ed impediscano la circolazione di persone non autorizzate.

1.1.2. Si raccomanda un programma di manutenzione delle strutture per evitare qualsiasi cedimento del materiale.

1.2. *Locali di permanenza degli animali*

1.2.1. Si dovrebbero adottare tutte le misure necessarie per garantire una rapida e efficiente pulizia dei locali è l'osservanza delle norme di igiene. I soffitti ed i muri dovrebbero essere resistenti e dovranno avere una superficie liscia, impermeabile e facilmente lavabile, facendo particolare attenzione alle giunture di porte, tubature e cavi. Anche le porte ed eventuali finestre dovrebbero essere costruite o protette in modo da impedire l'accesso degli animali indesiderabili. Qualora necessario, si potrà inserire nella porta uno spioncino. Il pavimento dovrebbe essere liscio, impermeabile, non scivoloso, facilmente lavabile, in grado di sopportare senza danni il peso dei compartimenti e di altre installazioni pesanti. Eventuali drenaggi di scolo dovrebbero essere correttamente coperti e muniti di griglia per impedire la penetrazione di animali.

1.2.2. I muri ed il pavimento dei locali in cui gli animali possono muoversi liberamente dovrebbero essere rivestiti di materiale particolarmente resistente, atto a sopportare l'intenso logorio causato dagli animali e dalle pulizie. Il rivestimento deve essere innocuo per gli animali e tale da impedire che si feriscano. Nei locali si dovrebbero installare drenaggi di scolo. Sarà inoltre opportuna una protezione supplementare delle attrezzature e degli impianti affinché non vengano danneggiati dagli animali, nè possano arrecare danno agli animali stessi. Nei recinti esterni si dovrebbero adottare le necessarie misure per impedire l'eventuale accesso del pubblico e di animali.

1.2.3. I locali destinati ad ospitare animali di allevamento (bovini, ovini, caprini, suini, pollame, ecc.) dovranno rispettare almeno le norme stabilite dalla Convenzione europea per la protezione degli animali allevati per utilizzazzione in allevamento, e quelle emanate dalle autorità nazionali veterinarie o altre.

1.2.4. La maggior parte dei locali destinati ad animali sono stati concepiti per roditori. Questi locali servono sovente anche ad ospitare specie di taglia maggiore. Non si faranno coabitare specie fra loro incompatibili.

1.2.5. I locali di permanenza degli animali dovrebbero essere dotati di impianti che consentano, ove occorra, di praticare manipolazioni ed esperimenti minori.

1.3. *Laboratori e sale per esperimenti a finalità generale o specifica*

1.3.1. Le aziende di allevamento o le aziende fornitrici dovrebbero essere dotate di adeguati impianti per effettuare le consegne degli animali pronti per la spedizione.

1.3.2. Tutti gli istituti dovrebbero avere inoltre una dotazione minima di apparecchi di laboratorio per diagnosi semplici, esami post mortem e/o raccogliere campioni in vista di più approfonditi esami di laboratorio, da effettuare altrove.

1.3.3. Si dovranno adottare disposizioni per la ricezione degli animali in modo che il loro arrivo non metta in pericolo gli animali già presenti, ad esempio la quarantena. Dovrebbero essere disponibili sale da esperimento a scopo generale o specifico nei casi in cui non sia opportuno condurre gli esperimenti o le osservazioni nel locale di permanenza degli animali.

1.3.4. Si dovrebbe disporre di locali separati per animali malati o feriti.

1.3.5. Se necessario, sarebbe inoltre opportuno disporre di una o più sale operatorie separate, attrezzate in modo da consentire l'asepsi negli esperimenti chirurgici. Sarebbero opportuni locali da convalescenza postoperatoria, qualora necessario.

1.4 *Locali di servizio*

1.4.1. I locali in cui si conservano gli alimenti principali dovrebbero essere a bassa temperatura, asciutti ed inaccessibili a vermi ed insetti ed i locali dai giacigli saranno asciutti ed inaccessibili a vermi ed insetti. Gli altri materiali che potrebbero essere infetti, o comunque a rischio, dovrebbero essere conservati separatamente.

1.4.2. Si dovrebbe disporre di locali per deporre gabbie, strumenti e altri attrezzi, una volta ripuliti.

1.4.3. I locali da pulitura e lavaggio dovrebbero essere sufficientemente spaziosi da contenere gli apparecchi per la disinfezione del materiale. Le operazioni di pulizia dovrebbero essere organizzate in modo da separare l'afflusso del materiale sporco da quello pulito per non infettare attrezzi appena lavati. Muri e pavimento dovrebbero essere ricoperti da un rivestimento adeguatamente resistente e l'impianto di ventilazione sarà sufficientemente potente da eliminare calore ed umidità eccessivi.

1.4.4. Si dovrebbero adottare disposizioni per l'igiene del magazzinaggio e delle operazioni di eliminazione delle carcasse e degli scarti animali. Se non è possibile, né opportuno, l'incenerimento sul posto, occorrerà prendere adeguate disposizioni per eliminare queste sostanze conformemente ai regolamenti ed ai decreti locali. Si dovranno adottare precauzioni speciali in caso di rifiuti altamente tossici o radioattivi.

1.4.5. La progettazione e la costruzione delle aree di circolazione dovrebbero corrispondere alle norme relative alla permanenza degli animali. I corridoi dovrebbero essere sufficientemente larghi per l'agevole circolazione del materiale mobile.

2. AMBIENTE NEI LOCALI DI PERMANENZA DEGLI ANIMALI E SUO CONTROLLO

2.1. *Ventilazione*

2.1.1. I locali di permanenza degli animali dovrebbero essere muniti di un sistema di ventilazione adeguato alle esigenze delle specie ospitate. Scopo della ventilazione è introdurre aria pura e ridurre gli odori, i gas tossici, la polvere ed ogni tipo di agente infettivo. Essa elimina inoltre l'eccesso di calore e di umidità.

2.1.2. L'aria nei locali va frequentemente rinnovata. In genere è sufficiente un tasso di ventilazione di 15—20 ricambi d'aria/ora. Nondimeno, in talune circostanze, quando il popolamento è scarso, può essere sufficiente un tasso di ventilazione di 8—10 ricambi d'aria/ora ed una ventilazione meccanica può perfino risultare superflua. In altri casi, può essere necessario rinnovare l'aria più frequentemente, evitando comunque il riciclo d'aria non trattata. Si ricordi che anche il più efficiente impianto di ventilazione non può compensare scadenti metodi di pulizia o negligenza.

2.1.3. L'impianto di ventilazione dovrebbe essere progettato in modo da evitare correnti d'aria nocive.

2.1.4. Dovrebbe essere vietato fumare nei locali di permanenza degli animali.

2.2. *Temperatura*

2.2.1. Nella tabella 1 figura la gamma di temperature raccomandate. le cifre riguardano soltanto animali adulti e normali. I neonati ed i piccoli richiedono sovente una temperatura più elevata. Nel regolare la temperatura dei locali si dovrebbe tener conto delle eventuali modifiche della termoregolazione degli animali, dovute a particolari condizioni fisiologiche ed agli effetti degli esperimenti.

2.2.2. Date le condizioni climatiche prevalenti in Europa, può essere necessario un impianto di ventilazione con dispositivo di riscaldamento e di raffreddamento dell'aria.

2.2.3. Negli istituti utenti, la temperatura dei locali di permanenza degli animali dovrebbe essere controllata con precisione, essendo la temperatura ambiente un fattore fisico che esercita un importante effetto sul metabolismo di tutti gli animali.

2.3. *Umidità*

Le variazioni estreme dell'umidità relativa (UR) esercitano un effetto dannoso sulla salute e sul benessere degli animali. Si raccomanda quindi che il grado di UR nei locali di permanenza sia adeguato alle specie ospitate, ed in genere mantenuto a 55% $\pm$ 10%. È opportuno evitare per un periodo prolungato valori inferiori al 40% o superiori al 70% di UR.

2.4. *Illuminazione*

Nei locali sprovvisti di finestre, occorre fornire un'illuminazione artificiale controllata, sia per rispettare le esigenze biologiche degli animali, sia per fornire un soddisfacente ambiente di lavoro. È parimenti necessario controllare l'intensità luminosa e il ciclo luce/buio. Per gli animali albini si dovrà tener conto della loro particolare sensibilità alla luce (vedi anche punto 2.6).

2.5. *Rumore*

Il rumore può costituire un importante fattore di disturbo per gli animali. I locali di permanenza e le sale da esperimento dovrebbero essere isolati contro qualsiasi fonte di intenso rumore nella gamma dei suoni udibili e dei suoni a più alta frequenza, per evitare disturbi del comportamento e della fisiologia degli animali. Rumori improvvisi possono determinare importanti modifiche delle funzioni organiche ma, essendo taluni rumori sovente inevitabili, può essere opportuno, in determinate circostanze, fornire nei locali di permanenza e nelle sale da esperimento un fondo sonoro continuo di intensità moderata, quale la musica dolce.

2.6. *Impianto di allarme*

Una struttura che ospita numerosi animali è vulnerabile. Si raccomanda quindi di proteggere correttamente le strutture mediante impianti che segnalino gli incendi e l'intrusione di persone non

autorizzate. I difetti tecnici od i guasti dell'impianto di ventilazione costituiscono un altro pericolo di disordini ed anche di morte degli animali per soffocamento o per eccesso di calore, oppure, nei casi meno gravi, potrebbero esercitare sull'esperimento effetti negativi al punto da vanificarlo e doverlo quindi ripetere. Sarebbe pertanto opportuno installare adeguati dispositivi di controllo nell'impianto di riscaldamento e di ventilazione affinché il personale possa sorvegliarne il funzionamento globale. Se necessario, sarebbe opportuno installare un gruppo elettrogeno di soccorso, per garantire il funzionamento degli apparecchi necessari alla sopravvivenza degli animali ed all'illuminazione in caso di guasto o di interruzione della fornitura di elettricità. Sarà opportuno affiggere bene in vista chiare disposizioni per i casi di emergenza. Si raccomanda un impianto di allarme nelle vasche dei pesci per il caso di interruzione del rifornimento d'acqua. Occorrerà vegliare a che il funzionamento dell'impianto d'allarme disturbi il meno possibile gli animali.

3. Tutela

3.1. *Salute*

3.1.1. La persona responsabile dell'istituto dovrà assicurarsi che un veterinario, od altra persona competente, esegua regolari ispezioni degli animali e delle condizioni in cui sono alloggiati e curati.

3.1.2. Dato il potenziale rischio che rappresentano per gli animali la salute e l'igiene del personale, queste ultime dovrebbero formare oggetto di particolare attenzione.

3.2. *Cattura*

La cattura di animali selvatici e randagi avverrà soltanto con metodi umanitari e ad opera di persone esperte che conoscano a fondo le abitudini e gli habitat degli animali da catturare. Se per la cattura occorre un anestetico o altro farmaco, esso dovrebbe essere somministrato da un veterinario o da altra persona competente. Ogni animale gravemente ferito dovrebbe essere presentato al più presto ad un veterinario per essere curato. Qualora, secondo il veterinario, l'animale possa sopravvivere soltanto in condizioni di sofferenza e dolore, esso dovrà essere immediatamente eliminato con metodi umanitari. In mancanza di veterinario, qualsiasi animale gravemente ferito sarà immediatamente eliminato con metodi umanitari.

3.3. *Condizioni di imballo e di trasporto*

Indubbiamente, ogni trasporto costituisce per gli animali uno stress, da alleviare per quanto possibile. Ai fini del trasporto, gli animali dovrebbero essere sani e lo spedizioniere è tenuto a controllare che lo siano effettivamente. Animali malati o comunque non idonei fisicamente non dovrebbero mai essere trasportati, salvo che per ragioni terapeutiche o diagnostiche. Occorre dare particolare attenzione alle femmine in stato di avanzata gravidanza. Le femmine che potrebbero partorire durante il percorso o quelle che hanno partorito nelle precedenti 48 ore e loro prole, non dovranno essere trasportate. Lo speditore ed il trasportatore dovrebbero prendere le necessarie precauzioni durante le operazioni di imballo e di transito, per evitare inutili sofferenze per inadeguata ventilazione, esposizione a temperature estreme, mancanza di cibo o di acqua, ritardi prolungati, ecc. Il destinatario dovrebbe essere accuratamente informato sui particolari e sui documenti di trasporto, affinché le operazioni di consegna e di ricezione sul luogo di destinazione possano svolgersi rapidamente. Si ricorda che, per quanto riguarda il trasporto internazionale di animali, si applicano le direttive 77/489/CEE e 81/389/CEE. Si raccomanda altresì di rispettare compiutamente le leggi ed i regolamenti nazionali, nonché i regolamenti relativi agli animali vivi, emessi dall'«Associazione internazionale dei trasporti aerei» e dall'«Associazione del trasporto aereo di animali» (Animal Air Transport Association).

3.4. *Ricezione ed apertura dei colli*

I colli contenenti animali dovrebbero essere ritirati ed aperti senza inutili ritardi. Ad avvenuta ispezione, gli animali dovrebbero essere trasferiti in gabbie pulite o in box puliti, ed adeguatamente nutriti e dissetati. Gli animali malati o comunque non idonei fisicamente dovranno essere tenuti in osservazione, separati dagli altri. Dovrebbero essere esaminati non appena possibile da un veterinario o da altra persona competente e curati secondo il caso. Gli animali che non presentano alcuna possibilità di guarigione dovrebbero essere eliminati senza indugi con metodo indolore. Infine, tutti gli animali ricevuti dovranno essere registrati e contrassegnati conformemente agli articoli 17, 18 e 19, paragrafo 5, della direttiva. I contenitori che sono serviti per il trasporto dovrebbero essere immediatamente distrutti, qualora non fosse possibile disinfettarli.

3.5. *Quarantena, isolamento ed acclimatazione*

3.5.1. Gli scopi della quarantena sono:

a) proteggere gli altri animali ospitati,
b) proteggere l'uomo da infezioni zoonotiche, e
c) promuovere una buona prassi scientifica.

A meno che la salute degli animali introdotti in un'azienda di allevamento sia soddisfacente, si raccomanda di metterli in quarantena. In taluni casi, ad esempio per la rabbia, questo periodo può essere fissato dalla legislazione nazionale dello Stato membro. In altri casi, potrà variare e dovrebbe essere determinato in funzione delle circostanze, da persona competente, in genere dal veterinario impiegato dall'azienda (vedi anche tabella 2).

Gli animali potranno essere utilizzati per esperimenti durante la quarantena qualora si siano acclimatati al nuovo ambiente e non presentino alcun importante rischio per altri animali o per l'uomo.

3.5.2. Si raccomanda di predisporre locali per isolare gli animali che presentano sintomi di cattiva salute o siano sospetti di essere ammalati, così da costituire un rischio per l'uomo o per altri animali.

3.5.3. Anche se si fosse constatato che gli animali sono sani, è buona prassi zootecnica imporre loro un periodo di acclimatazione, prima di utilizzarli in un esperimento, la cui durata dipende da vari fattori, come la durata del trasporto e l'età dell'animale. La durata di tale periodo verrà decisa da persona competente.

3.6. *Ingabbiamento*

3.6.1. Si possono distinguere due principali modi di ospitare gli animali:

Uno è quello seguito nelle aziende di allevamento, nelle aziende fornitrici e negli istituti utenti del ramo biomedico, consistente nell'ospitare roditori, conigli, carnivori, uccelli e primati animali, talvolta anche ruminanti, suini ed equini. Gli orientamenti relativi a gabbie, box chiusi, paddock e box di stalla adatti a queste strutture figurano nelle tabelle da 3 a 13. Altri suggerimenti relativi alla superficie minima del pavimento delle gabbie figurano nei diagrammi da 1 a 7. Inoltre, adeguati orientamenti per valutare la densità di popolamento nelle gabbie figurano nei diagrammi da 8 a 12.

L'altro modo è quello sovente seguito nei laboratori che eseguono esperimenti unicamente su animali da fattoria o su animali di analoghe dimensioni. Le attrezzature di tali laboratori non dovrebbero essere inferiori a quelle imposte dalle vigenti norme veterinarie.

3.6.2. Le gabbie ed i box chiusi non dovrebbero essere fabbricati con materiale nocivo agli animali. Dovrebbero essere studiati in modo da impedire agli animali di ferirsi e, se non eliminabili dopo l'uso, essere costruiti con materiale resistente, adatto alle tecniche di pulizia e di disinfezione. Si dovrebbe progettare con particolare attenzione il

pavimento delle gabbie e dei box chiusi, che varierà secondo la specie e l'età degli animali ed essere studiato in modo da poter rimuovere agevolmente gli escrementi.

3.6.3. I box chiusi dovrebbero essere progettati tenendo presente il benessere delle specie da ospitare. Essi dovrebbero consentire la soddisfazione di taluni bisogni etologici (arrampicarsi, isolarsi o ripararsi temporaneamente, ecc.), nonché un'accurata pulitura e la possibilità di evitare il contatto con altri animali.

3.7. *Alimentazione*

Nelle operazioni di scelta, produzione e preparazione dell'alimento per animali, si dovrebbero adottare precauzioni per evitare qualsiasi infezione di origine chimica, fisica e microbiologica. L'alimento dovrebbe essere imballato in sacchi chiusi, impermeabili, recanti — se possibile — la data di preparazione. L'imballo, il trasporto ed il magazzinaggio dovrebbero essere studiati in modo da evitare la contaminazione, il deterioramento o la distruzione. I depositi dovrebbere essere a bassa temperatura, oscuri, asciutti, inaccessibili a vermi ed insetti. Gli alimenti rapidamente deperibili, quali foraggio verde, verdure, carni, frutta, pesce, ecc., dovrebbero essere conservati in camere fredde, frigoriferi o congelatori.

Tutte le mangiatoie, tutti gli abbeveratoi od altri attrezzi utilizzati per l'alimentazione degli animali dovrebbero essere regolarmente ripuliti e, se necessario, sterilizzati. Se si usano mangimi umidi o se i mangimi sono facilmente contaminabili con acqua, urina, ecc., è necessario procedere a pulizia quotidiana.

3.7.2. La somministrazione degli alimenti varia secondo la specie, ma dovrebbe comunque soddisfare i bisogni fisiologici dell'animale. Si dovrebbe fare in modo che ogni animale possa accedere al mangime.

3.8. *Acqua*

3.8.1. Tutti gli animali devono disporre in permanenza di acqua potabile, non infetta. Durante il trasporto, è accettabile che l'acqua venga somministrata quale parte di alimentazione umida. D'altro canto l'acqua è un veicolo di microorganismi e va somministrata in modo da ridurre al minimo i rischi. Si seguono correntemente due metodi: le bottiglie biberon e gli apparecchi per l'abbeveraggio automatico.

3.8.2. Per animali piccoli, quali i roditori ed i conigli, si ricorre sovente alla bottiglia. Questi recipienti dovrebbero essere in materiale translucido per controllarne il contenuto. Il collo della bottiglia dovrebbe essere sufficientemente largo per poter agevolmente ripulirla a fondo; le bottiglie in materia plastica non dovranno lasciar fuoriuscire il liquido. Anche le capsule, i tappi ed i tubi dovrebbero essere sterilizzabili e di facile ripulitura. Tutte le bottiglie e tutti gli accessori vanno smontati, ripuliti e sterilizzati ad adeguati e regolari intervalli. Sarebbe preferibile sostituire ogni volta le bottiglie con altre pulite e sterilizzate, invece di riempirle nei locali di permanenza degli animali.

3.8.3. Gli abbeveratoi automatici dovrebbero essere regolarmente verificati e risciacquati e si dovrebbe controllarne regolarmente il funzionamento per evitare incidenti e l'insorgere di infezioni. Se si usano gabbie a fondo compatto, occorre cercare di ridurre al minimo il rischio di allagamenti. È inoltre necessario procedere regolarmente ad un esame batteriologico dell'apparecchio per tenere sotto controllo la qualità dell acqua.

3.8.4. L'acqua proveniente dalle canalizzazioni pubbliche contiene alcuni microorganismi considerati in genere non pericolosi, a meno che si lavori con animali definiti microbiologicamente. In tali casi l'acqua dovrebbe essere trattata. L'acqua delle canalizzazioni pubbliche è in genere clorata, per evitare il moltiplicarsi di microorganismi. Questa clorazione non sempre riesce a limitare lo sviluppo di taluni germi patogeni potenziali, quali ad esempio gli pseudomonas. Una precauzione supplementare può consistere nell'aumentare il tasso di cloro nell'acqua, o nell'acidificare l'acqua per ottenere l'effetto voluto.

3.8.5. I pesci, gli anfibi ed i rettili presentano una tolleranza molto varia da specie a specie, nei confronti dell'acidità, del cloro e di altri prodotti chimici. Per tali ragioni occorre adottare disposizioni per rifornire gli acquari ed ai vivai l'acqua proporzionata al fabbisogno e alla soglia di tolleranza delle singole specie.

TABELLA 1

ORIENTAMENTI PER LA TEMPERATURA DEI LOCALI
(Animali in gabbia o in recinti interni)

Specie o gruppi di specie	Gamma ottimale in °C
Primati del Nuovo Mondo, non umani	20-28
Topo	20-24
Ratto	20-24
Criceto siriano	20-24
Gerbillo	20-24
Porcellino d'India	20-24
Primati del Vecchio Mondo, non umani	20-24
Quaglia	20-24
Coniglio	15-21
Gatto	15-21
Cane	15-21
Furetto	15-21
Polli	15-21
Piccione	15-21
Maiale	10-24
Capra	10-24
Ovino	10-24
Bovino	10-24
Cavallo	10-24

Nota: In casi particolari, ad esempio quando si alloggiano animali molto giovani o glabri, possono essere necessarie temperature ambiente più elevate di quelle indicate più sopra.

TABELLA 2

ORIENTAMENTI PER I PERIODI DI QUARANTENA LOCALE

Nota introduttiva: Per gli animali importati, tutti i periodi di quarantena dovrebbero essere soggetti ai regolamenti nazionali degli Stati membri. I periodi di quarantena locale dovrebbero essere determinati secondo le circostanze da persona competente, in genere da un veterinario nominato dall'organismo.

Specie	Giorni
Topo	5-15
Ratto	5-15
Gerbillo	5-15
Criceto siriano	5-15
Porcellino d'India	5-15
Coniglio	20-30
Gatto	20-30
Cane	20-30
Primate animali	40-60

TABELLA 3

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI RODITORI PICCOLI E DI CONIGLI (in attesa e durante gli esperimenti)

Specie	Superficie minima del pavimento della gabbia cm²	Altezza minima della gabbia cm
Topo	180	12
Ratto	350	14
Criceto siriano	180	12
Porcellino d'India	600	18
Coniglio 1 kg	1.400	30
2 kg	2.000	30
3 kg	2.500	35
4 kg	3.000	40
5 kg	3.600	40

Nota: Per «altezza della gabbia» si intende la distanza verticale tra il pavimento della gabbia e la parte superiore orizzontale del coperchio o della gabbia

Nel progettare gli esperimenti, si dovrebbe tener conto del potenziale di crescita degli animali per assicurare loro un adeguato spazio conformemente alla presente tabella, durante tutte le fasi degli esperimenti.

Vedi anche i diagrammi da 1 a 5 e da 8 a 12.

TABELLA 4

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI RODITORI PICCOLI, IN FASE RIPRODUTTIVA

Specie	Superficie minima del pavimento della gabbia per una madre e sua prole cm²	Altezza minima della gabbia cm
Topo	200	12
Ratto	800	14
Criceto siriano	650	12
Porcellino d'India	1.200	18
Porcellino d'India in harem	1.000 per adulto	18

Nota: Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 3.

TABELLA 5

ORIENTAMENTI PER LA SISTEMAZIONE DELLE CONIGLIE IN FASE RIPRODUTTIVA

Peso della coniglia kg	Superficie minima del pavimento della gabbia per una coniglia e sua prole m²	Altezza minima della gabbia cm	Superficie minima dello scomparto per il giaciglio m²
1	0,30	30	0,10
2	0,35	30	0,10
3	0,40	35	0,12
4	0,45	40	0,12
5	0,50	40	0,14

Nota: Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 3.

La superficie minima del pavimento della gabbia per una coniglia e sua prole comprende la superficie del pavimento dello scomparto per il giaciglio.

Vedi anche diagramma 6.

TABELLA 6

ORIENTAMENTI PER OSPITARE GATTI
(durante gli esperimenti ed in fase riproduttiva)

Peso del gatto kg	Superficie minima del pavimento della gabbia, per gatto m²	Altezza minima della gabbia cm	Superficie minima del pavimento della gabbia, per gatta e sua prole m²	Superficie minima del pavimento del recinto per gatta e sua prole m²
0,5-1	0,2	50	—	—
1-3	0,3	50	0,58	2
3-4	0,4	50	0,58	2
4-5	0,6	50	0,58	2

(9)

Nota: La permanenza di gatti nelle gabbie dovrebbe essere rigorosamente limitata. I gatti così confinati dovrebbero uscire e fare del moto almeno una volta al giorno, qualora ciò non interferisca con gli esperimenti. I recinti per gatti dovrebbero essere muniti di contenitori per escrementi e di un'ampia superficie di riposo, nonché di oggetti per arrampicarsi e per limare gli artigli.

Per «altezza della gabbia» si intende la distanza verticale tra il punto più elevato del pavimento della gabbia e il punto più basso del soffitto della gabbia.

Nel calcolo della superficie minima del pavimento, si può includere la superficie dei piani da riposo. La superficie minima del pavimento per una gatta e sua prole comprende la superficie di 0,18 m² dello scomparto per figliare.

Vedi anche diagramma 7.

TABELLA 7

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI CANI
(durante gli esperimenti)

Altezza del cane (a partire dalla spalla) cm	Superficie minima del pavimento della gabbia/cane m²	Altezza minima della gabbia cm
30	0,75	60
40	1,00	80
70	1,75	140

Nota: I cani non dovrebbero rimanere in gabbia più a lungo di quanto strettamente necessario ai fini dell'esperimento. I cani in gabbia dovrebbero poter uscire per fare del moto almeno una volta al giorno, qualora ciò non sia incompatibile con la finalità dell'esperimento. Si dovrebbe fissare un termine al di là del quale un animale non dovrebbe rimanere in gabbia senza moto quotidiano. Le superfici per il moto dovrebbero essere sufficientemente vaste affinché i cani possano muoversi liberamente. Non si dovrebbero utilizzare pavimenti a griglia nelle gabbie per cani se non qualora sia necessario dall'esperimento.

Date le grandi differenze di altezza e data la limitata interdipendenza tra misura e peso delle varie razze di cani, l'altezza della gabbia dovrebbe essere stabilita in funzione dell'altezza del corpo dei singoli animali, misurando a partire dall'altezza delle spalle. Come norma generale, l'altezza minima della gabbia dovrebbe essere due volte quella misurata dall'altezza delle spalle.

Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 6.

TABELLA 8

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA DI CANI IN RECINTI
(in attesa, nonché durante gli esperimenti e la fase riproduttiva)

Peso del cane kg	Superficie minima del pavimento del ricinto chiuso/cane m²	Superficie adiacente minima per moto/cane: fino a 3 cani m²	Superficie adiacente minima per moto/cane: oltre 3 cani m²
< 6	0,5	0,5 (1,0)	0,5 (1,0)
6 - 10	0,7	1,4 (2,1)	1,2 (1,9)
10 - 20	1,2	1,6 (2,8)	1,4 (2,6)
20 - 30	1,7	1,9 (3,6)	1,6 (3,3)
> 30	2,0	2,0 (4,0)	1,8 (3,8)

Nota: Le cifre fra parentesi indicano la superficie totale/cane, ossia la superficie del pavimento del recinto chiuso, più la superficie adiacente per il moto. I cani tenuti a lungo nei recinti esterni dovrebbero poter accedere ad un luogo riparato, per proteggersi dal maltempo. Quando i cani sono alloggiati su superfici a griglia, si dovrebbe fornir loro una superficie piatta per dormire. Non si dovrebbero utilizzare pavimenti a griglia che nei casi richiesti dall'esperimento. I tramezzi che separano i recinti chiusi dovrebbero essere fatti in modo da evitare che i cani si feriscano l'un l'altro.

Tutti i recinti chiusi dovrebbero disporre di adeguamento drenaggio.

TABELLA 9

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI PRIMATI ANIMALI

(in attesa, nonché durante gli esperimenti e la fase riproduttiva)

Nota introduttiva: Data l'enorme varietà delle misure e delle caratteristiche dei primati, è particolarmente importante far concordare la struttura, le attrezzature interne e le dimensioni delle gabbie ai bisogni specifici dei primati. Per questi ultimi, il volume complessivo della gabbia è tanto importante quanto la superficie minima del pavimento. Come norma generale, l'altezza della gabbia, almeno per le scimmie antropoidi ed altre scimmie, dovrebbe essere la dimensione più grande. L'altezza minima della gabbia dovrebbe consentire agli animali di tenersi eretti. L'altezza minima della gabbia per i primati dovrebbe consentire a questi animali di dondolarsi in estensione totale a partire dal soffitto, senza che i piedi tocchino il pavimento della gabbia. Se necessario, si dovrebbero installare dei posatoi per permettere agli animali di utilizzare la parte superiore della gabbia.

È possibile alloggiare in una gabbia due primati che vanno d'accordo. Quando i primati non possono essere alloggiati a due, le gabbie dovrebbero essere disposte in modo che i primati possano vedersi ma, anche, se necessario, di non vedersi.

Tenendo presente quanto sopra, la tabella seguente costituisce un orientamento generale per la permanenza in gabbia di gruppi delle specie più comunemente utilizzate (super famiglie Ceboidea e Cercopithecoidea)

Peso del primato kg	Superficie minima del pavimento della gabbia per uno o due animali m²	Altezza minima della gabbia cm
< 1	0,25	60
1 - 3	0,35	75
3 - 5	0,50	80
5 - 7	0,70	85
7 - 9	0,90	90
9 - 15	1,10	125
15 - 25	1,50	125

Nota: Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 6.

TABELLA 10

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI SUINI

(in attesa e durante gli esperimenti)

Peso del suino kg	Superficie minima del pavimento della gabbia/suino m²	Altezza minima della gabbia cm
5 - 15	0,35	50
15 - 25	0,55	60
25 - 40	0,80	80

Nota: La tabella si applica anche ai suinetti. I suini non vanno tenuti in gabbia, tranne in caso di assoluta necessità allo scopo dell'esperimento, ed anche in tal caso soltanto per un periodo minimo.

Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 6.

TABELLA 11

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA DI ANIMALI DA FATTORIA IN RECINTI CHIUSI

(in attesa e durante gli esperimenti presso gli stabilimenti utilizzatori)

Specie	Peso kg	Superficie minima del pavimento del recinto chiuso m²	Lunghezza minima del recinto chiuso m	Altezza minima della separazione tra recinti chiusi m	Superficie minima del pavimento del recinto chiuso per gruppi m²/animale	Lunghezza minima della mangiatoia/capo m
Suini	10- 30	2	1,6	0,8	0,2	0,20
	30- 50	2	1,8	1,0	0,3	0,25
	50-100	3	2,1	1,2	0,8	0,30
	100-150	5	2,5	1,4	1,2	0,35
	> 150	5	2,5	1,4	2,5	0,40
Ovini	< 70	1,4	1,8	1,2	0,7	0,35
Caprini	< 70	1,6	1,8	2,0	0,8	0,35
Bovini	< 60	2,0	1,1	1,0	0,8	0,30
	60-100	2,2	1,8	1,0	1,0	0,30
	100-150	2,4	1,8	1,0	1,2	0,35
	150-200	2,5	2,0	1,2	1,4	0,40
	200-400	2,6	2,2	1,4	1,6	0,55
	> 400	2,8	2,2	1,4	1,8	0,65
Equini adulti		13,5	4,5	1,8	—	—

TABELLA 12

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA DI ANIMALI DA FATTORIA IN BOX DI STALLA
(in attesa e durante gli esperimenti presso gli stabilimenti utilizzatori)

Specie e peso kg		Superficie minima del box di stalla m²	Lunghezza minima del box di stalla m	Altezza minima della separazione fra i box di stalla m
Suini	100-150	1,2	2,0	0,9
	> 150	2,5	2,5	1,4
Ovini	< 70	0,7	1,0	0,9
Caprini	< 70	0,8	1,0	0,9
Bovini	60-100	0,6	1,0	0,9
	100-150	0,9	1,4	0,9
	150-200	1,2	1,6	1,4
	200-350	1,8	1,8	1,4
	350-500	2,1	1,9	1,4
	> 500	2,6	2,2	1,4
Equini adulti		4,0	2,5	1,6

Nota: I box di stalla dovrebbero essere sufficientemente ampi in modo che gli animali possano distendersi comodamente.

TABELLA 13

ORIENTAMENTI PER LA PERMANENZA IN GABBIA DI UCCELLI
(in attesa e durante gli esperimenti presso gli stabilimenti utilizzatori)

Specie e peso g		Superficie minima/uccelli cm²	Superficie minima per due uccelli cm²/uccello	Superficie minima per tre uccelli o più cm²/uccello	Altezza minima della gabbia cm	Lunghezza minima della mangiatoia/uccello cm
Polli	100- 300	250	200	150	25	3
	300- 600	500	400	300	35	7
	600-1.200	1.000	600	450	45	10
	1.200-1.800	1.200	700	550	45	12
	1.800-2.400	1.400	850	650	45	12
(Maschi adulti)	>2.400	1.800	1.200	1.000	60	15
Quaglie	120- 140	350	250	200	15	4

Nota: Per «superficie» si intente il prodotto della lunghezza e della larghezza della gabbia misurata dall'interno, orizzontalmente, *non* il prodotto della lunghezza e della larghezza del suolo della gabbia.

Per la definizione di «altezza della gabbia», vedi nota della tabella 6.

La larghezza delle maglie nei pavimenti a griglia non dovrebbe superare 10 × 10 mm per i pulcini e 25 × 25 mm per i volatili giovani e adulti. Il diametro del filo di ferro non dovrebbe essere inferiore a 2 mm. L'inclinazione del suolo non dovrebbe superare il 14% (8°). Gli abbeveratoi dovrebbero essere lunghi quanto le mangiatoie. Quando si utilizzano biberon o tazze, ogni uccello dovrebbe avere accesso a due biberon od a due tazze. Le gabbie dovrebbero essere dotate di posatoi affinché gli uccelli posti in gabbie separate possano vedersi.

DIAGRAMMA 1

Topi
(in riserva e durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un topo, la linea EU-EU indica la Superficie da assegnargli.

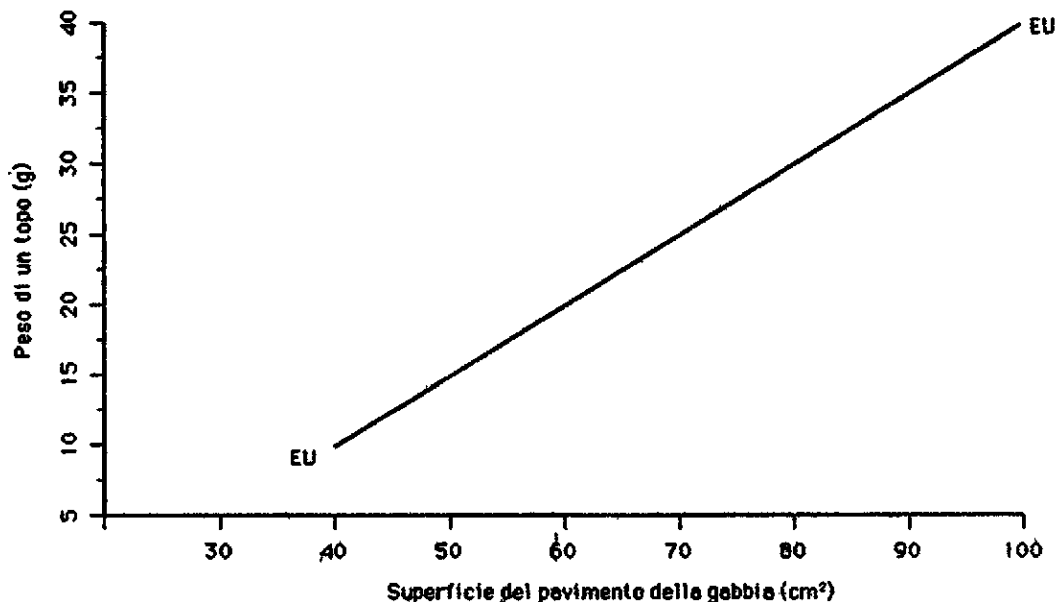



DIAGRAMMA 2

Ratti
(in riserva e durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un ratto, la linea EU-EU indica la Superficie da assegnargli.

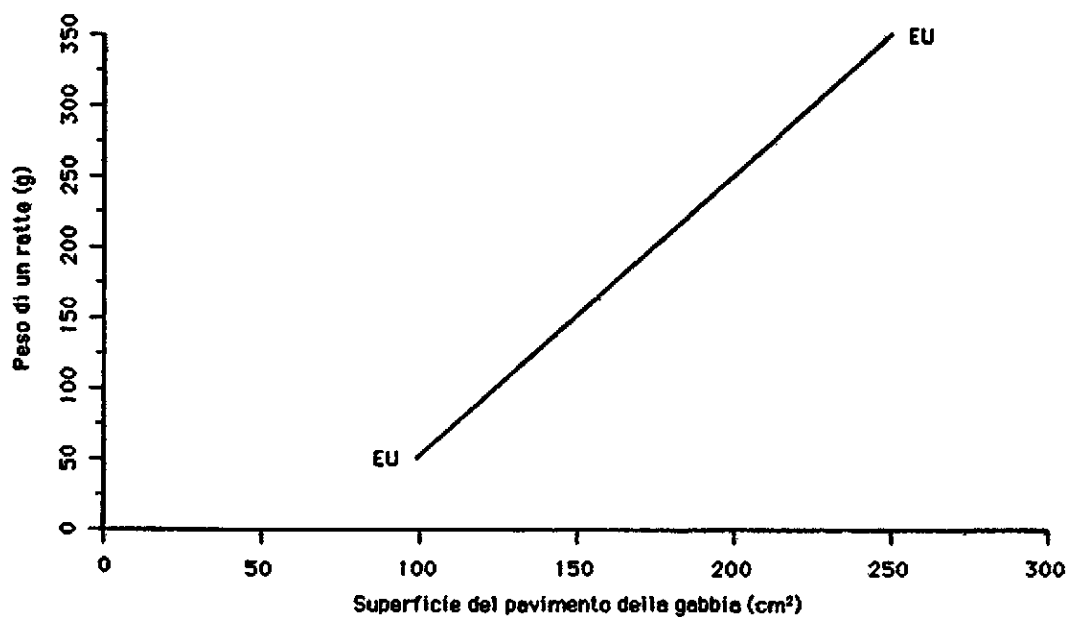



DIAGRAMMA 3

Criceto siriano
(in attesa e durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un criceto siriano, la linea EU-EU indica la superficie da assegnargli.

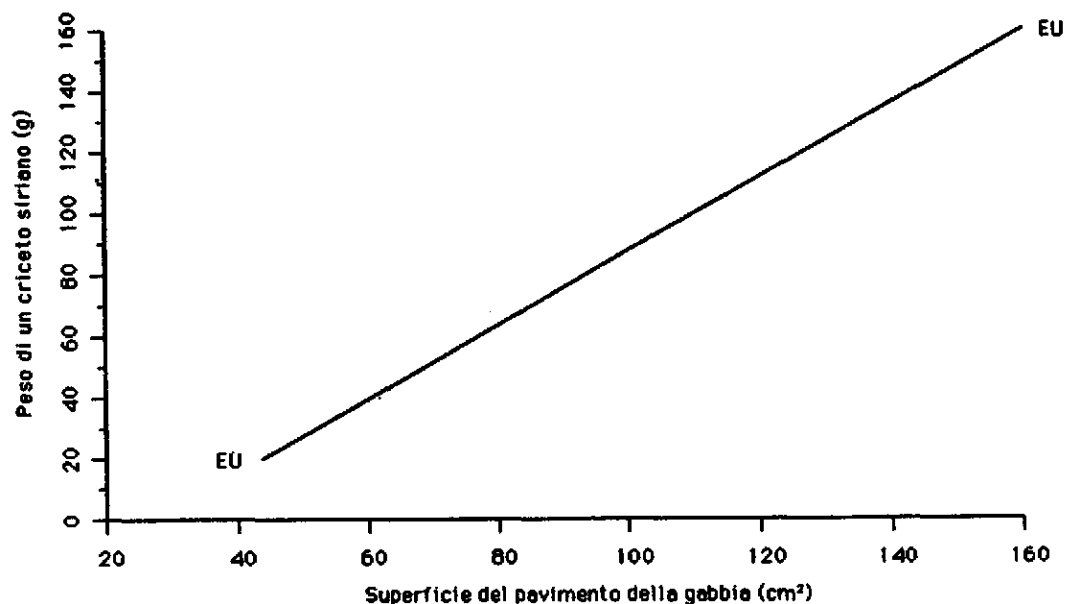



DIAGRAMMA 4

Cavie
(in attesa durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un porcellino d'India, la linea EU-EU indica la superficie da assegnargli.

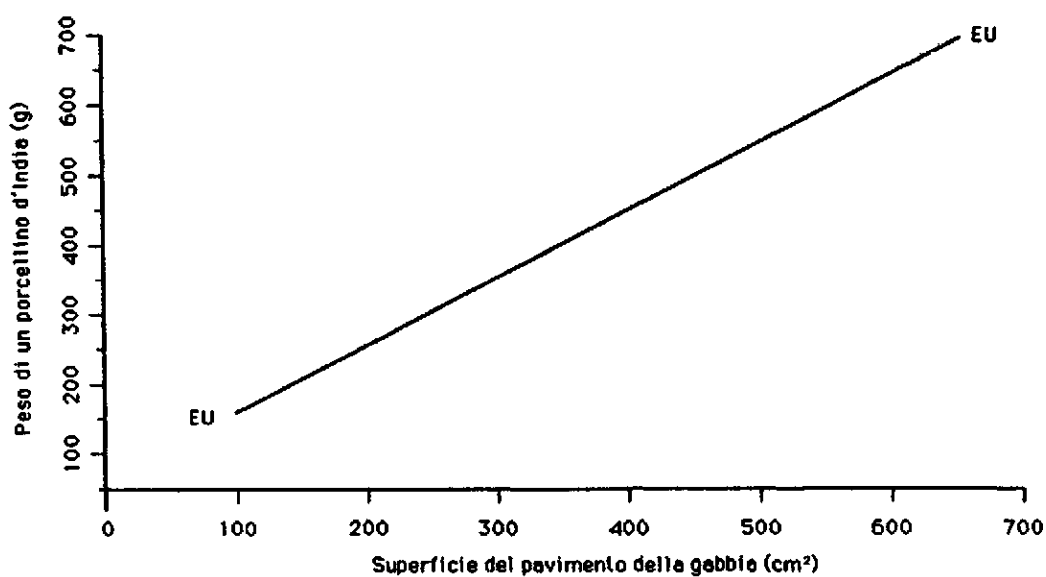



DIAGRAMMA 5

Conigli
(in riserva e durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un coniglio, la linea EU-EU indica la superficie da assegnargli.

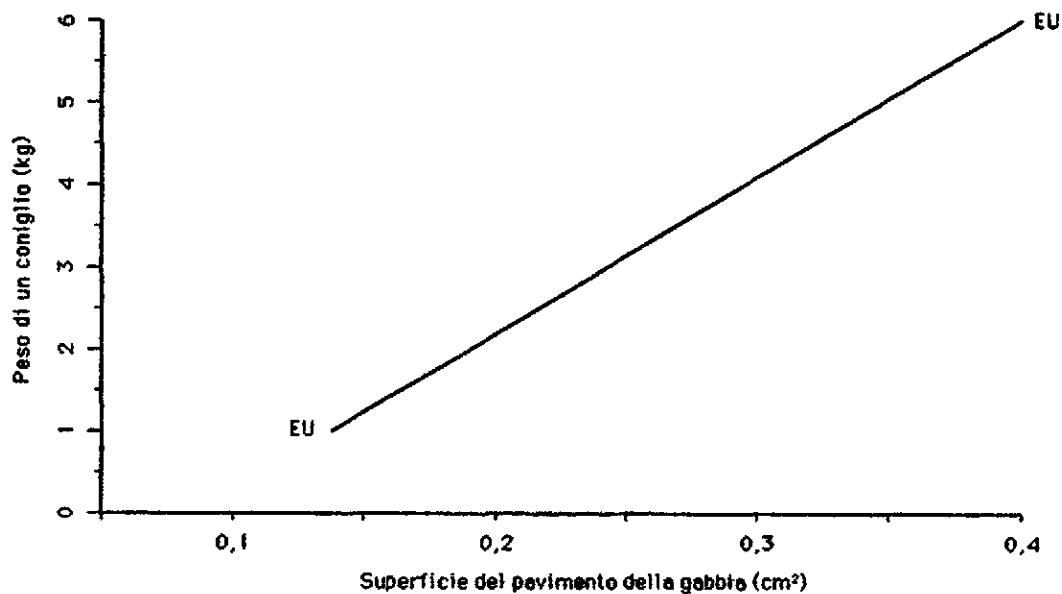



DIAGRAMMA 6

Conigli
(in fase riproduttiva)

Superficie minima del pavimento della gabbia per una coniglia e sua prole non allattata

Dato il peso di una coniglia, la linea EU-EU indica la superficie da assegnarle.

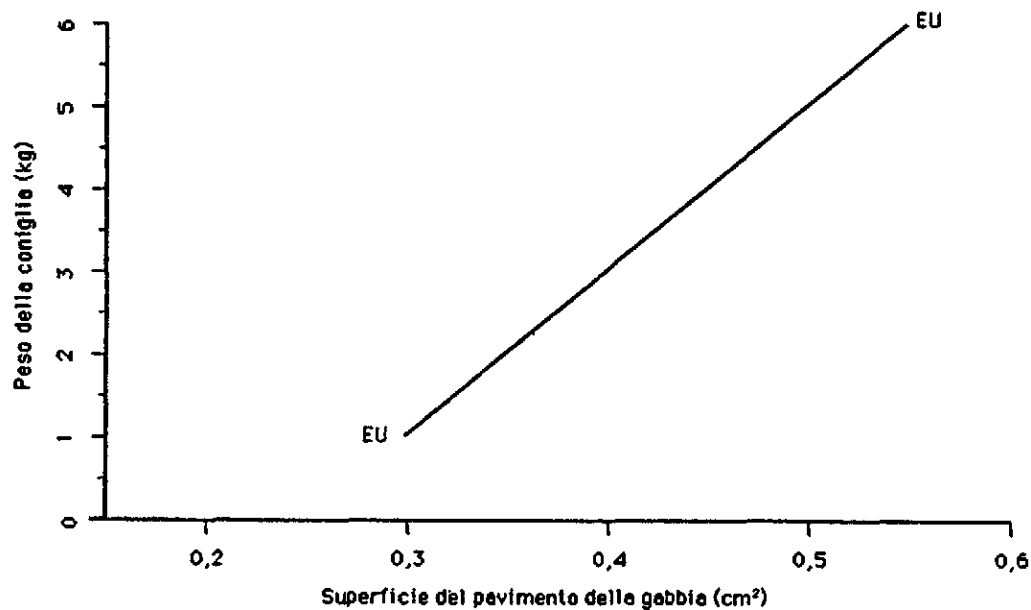



DIAGRAMMA 7

Gatti
(in attesa e durante gli esperimenti)

Superficie minima del pavimento della gabbia

Dato il peso di un gatto, la linea EU-EU indica la superficie da assegnargli.

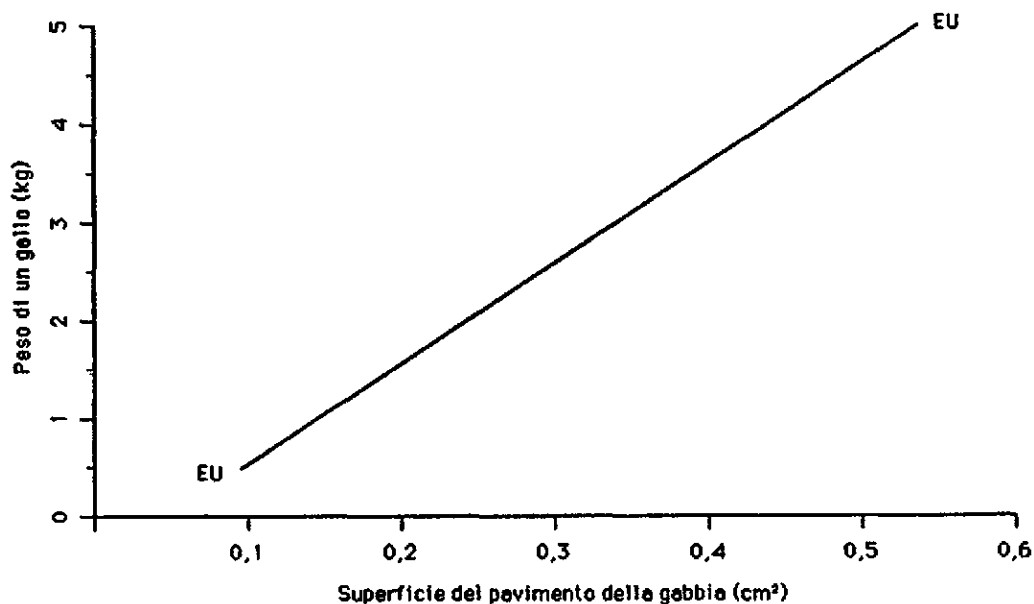



DIAGRAMMA 8

Indicazioni per il rapporto tra il numero di topi/gabbia e la superficie del pavimento della gabbia
(animali in attesa e durante gli esperimenti)

Le linee rappresentano i pesi medi e corrispondono alla linea EU-EU del diagramma 1.

Numero dei topi
Altezza minima di una gabbia da topi 12 cm

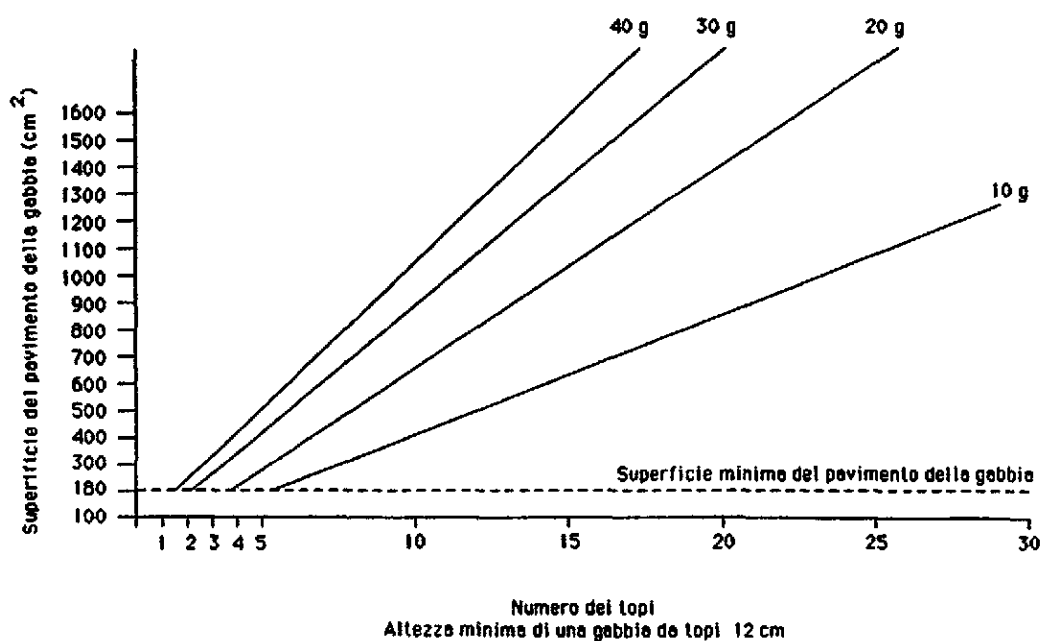



DIAGRAMMA 9

Indicazioni per il rapporto tra il numero di ratti/gabbia e la superficie del pavimento delle gabbie (animali in attesa e durante gli esperimenti)

Le linee rappresentano i pesi medi e corrispondono alla linea EU-EU del diagramma 2.

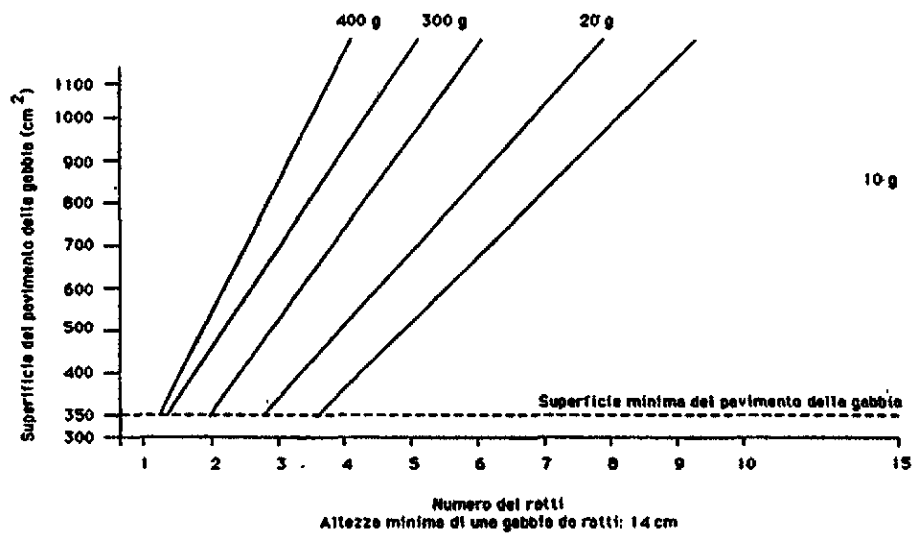



DIAGRAMMA 10

Orientamento per il rapporto tra il numero di criceti/gabbia e la superficie del pavimento della gabbia
(animali in attesa e durante gli esperimenti)

Le linee rappresentano i pesi medi e corrispondono alla linea EU-EU del diagramma 3.

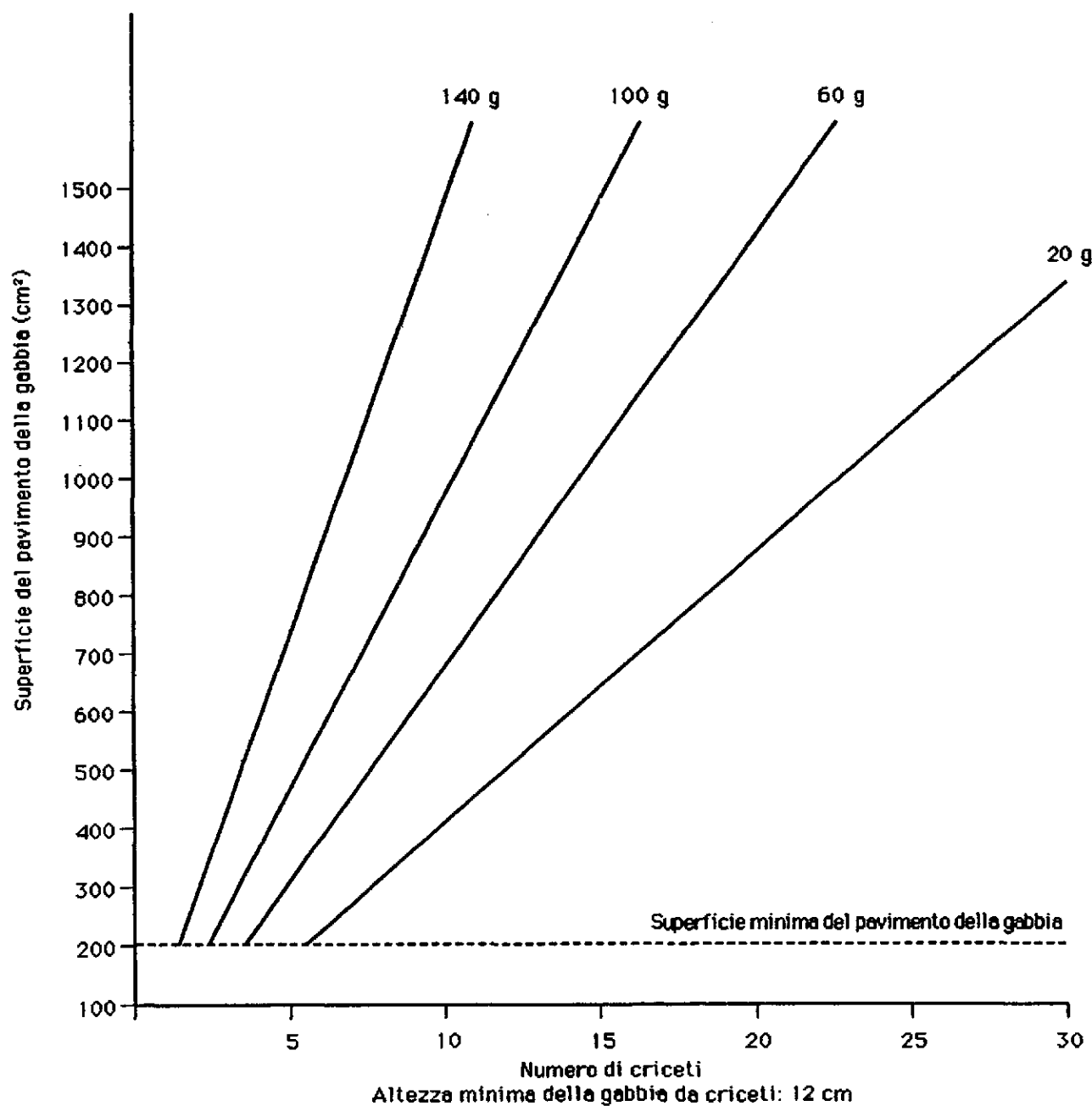



DIAGRAMMA 11

per il rapporto tra il numero di porcellini d'India/gabbia e la superficie del pavimento della gabbia
(animali in attesa e durante gli esperimenti)

entano i pesi medi e corrispondono alle linee EU-EU del diagramma 4.

Altezza minima di una gabbia da porcellini d'India: 18 cm

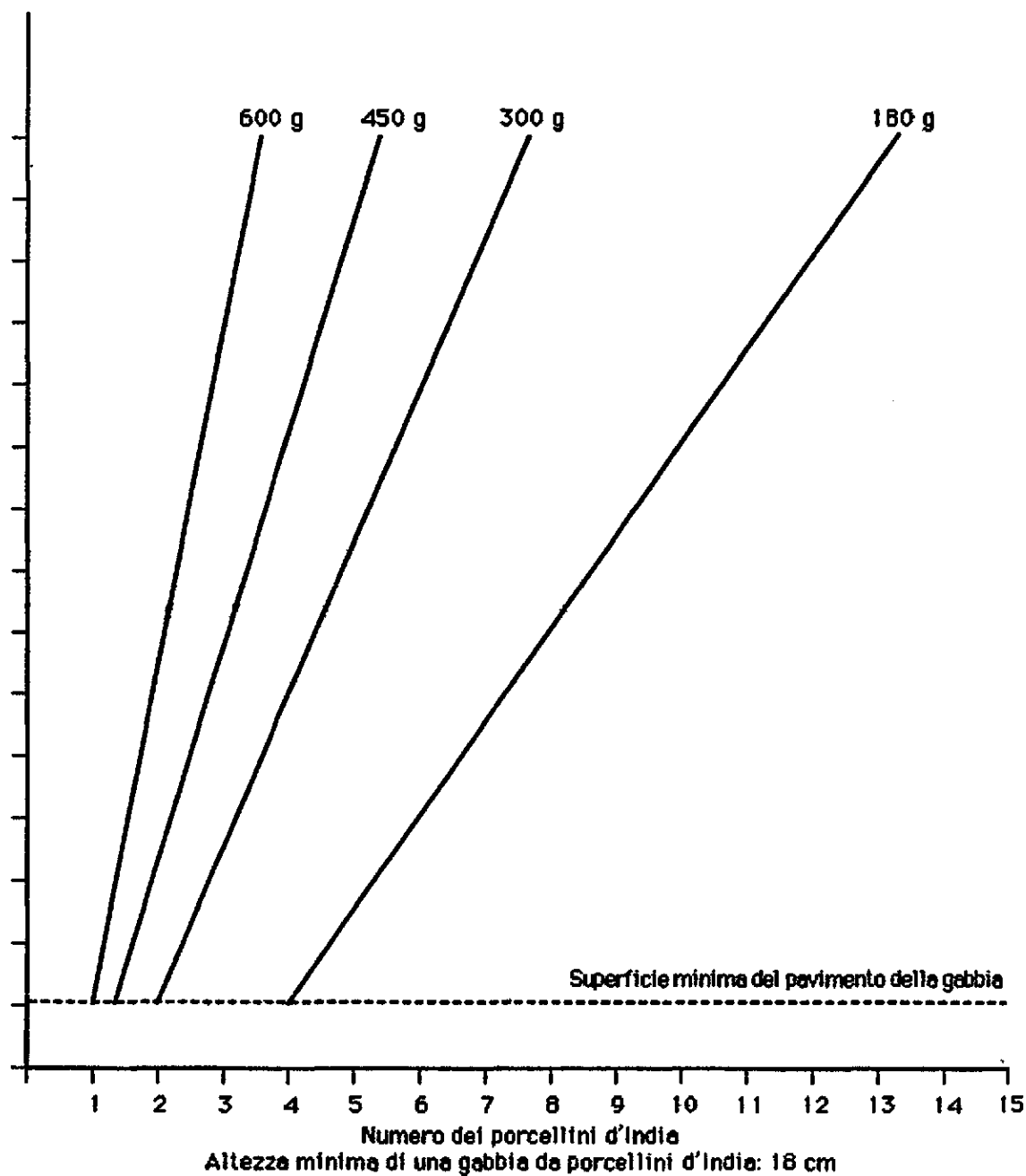
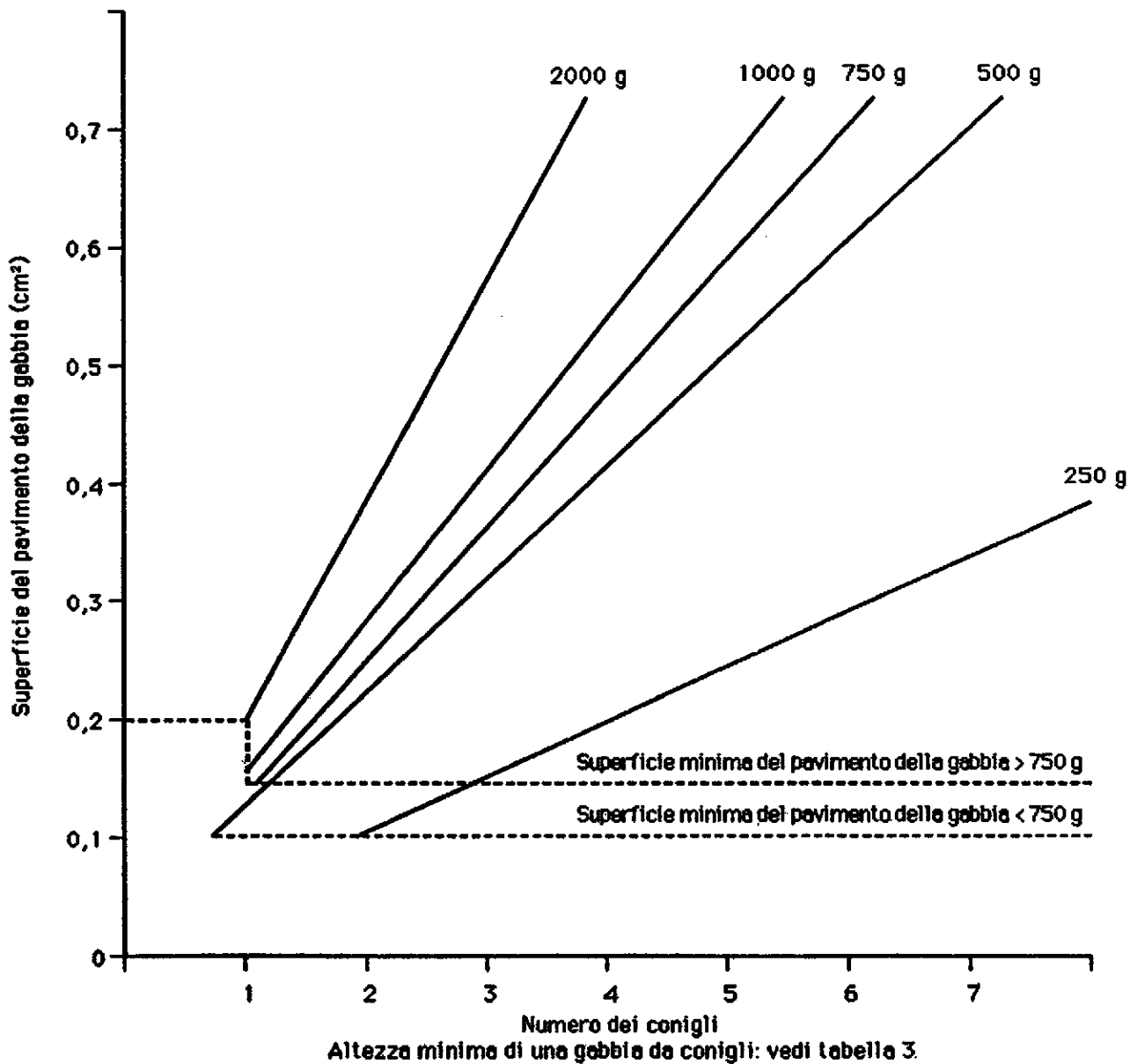



DIAGRAMMA 12

Orientamento per il rapporto tra il numero di conigli/gabbia e la superficie del pavimento della gabbia (animali in attesa e durante gli esperimenti)

Le linee rappresentano i pesi medi e corrispondono alla linea EU-EU del diagramma 5.

Altezza minima di una gabbia da conigli: vedi tabella 3.

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. 117.

Attuazione della direttiva n. 87/22/CEE concernente l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 65 della legge 29 dicembre 1990, n. 428, recante delega al Governo per l'attuazione della direttiva 87/22/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986, per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro, della sanità e dell'industria, del commercio e dell'artigianato;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

1. Il Ministro della sanità autorizza l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia di cui all'allegato I sentito, su richiesta del responsabile, il Comitato per i medicinali veterinari della Comunità economica europea, di seguito denominato «Comitato».

2. Il responsabile presenta la richiesta, per iscritto, al Ministro della sanità contemporaneamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e ne trasmette una copia al Comitato.

Art. 2.

1. Qualora si tratti di medicinali, di cui all'allegato I, lettera *A*, ottenuti con nuovi procedimenti biotecnologici, il Ministero della sanità adisce comunque il Comitato.

2. Il comma 1 non si applica quando il richiedente, nella domanda:

a) dichiara che né lui stesso, né la ditta da lui rappresentata, né altra persona fisica o giuridica che possa agire in suo nome o per suo conto, abbiano fatto istanza, negli ultimi cinque anni, di autorizzazione alle autorità di altro Stato membro per l'immissione in commercio di un prodotto contenente il medesimo principio attivo;

b) si impegna a che né lui stesso, né la ditta da lui rappresentata, né altra persona fisica o giuridica che possa agire in suo nome o per suo conto richiedano ad uno Stato membro, nei cinque anni successivi alla data di presentazione della domanda, l'autorizzazione ad immettere in commercio un prodotto contenente il medesimo principio attivo, e si impegna altresì, ove tale richiesta fosse presentata, a comunicarla, entro tre giorni, al Ministero della sanità che adisce il Comitato ai sensi del comma 1.

3. Nell'ipotesi in cui non è obbligatorio chiedere il parere del Comitato, il Ministero della sanità provvede comunque ad informarlo trasmettendogli una scheda informativa delle caratteristiche del prodotto.

Art. 3.

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di alta tecnologia, rilasciata previo parere del Comitato a norma dell'art. 1, può essere sospesa o revocata dal Ministero della sanità, dopo aver richiesto e ottenuto il parere del Comitato medesimo. In caso di urgenza, la sospensione può essere adottata, previa informazione del Comitato, corredata dei motivi della sospensione e dell'urgenza.

Art. 4.

1. Il Ministero della sanità, quando ha avviato la procedura davanti al Comitato, agisce quale relatore fornendo tutte le informazioni utili alla valutazione del medicinale; tali informazioni sono strettamente riservate.

2. Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale è informato immediatamente della consultazione del Comitato e, a sua richiesta egli può esprimere, oralmente o per iscritto, le sue ragioni al Comitato stesso.

3. Quando è adito il Comitato, il Ministero della sanità invita il responsabile dell'immissione in commercio a trasmettere a tutti i membri del Comitato una identica sintesi del fascicolo, nella quale siano riepilogate le caratteristiche del prodotto nonché le relazioni degli esperti analisti, farmacotossicologi e clinici.

4. Il responsabile dell'immissione in commercio trasmette al Comitato copia della domanda di autorizzazione e del fascicolo depositato presso il Ministero della sanità, garantendo che tutti i fascicoli relativi al medicinale di cui trattasi trasmessi alla autorità competente ed al Comitato siano identici.

5. Il Ministero della sanità e il responsabile dell'immissione in commercio trasmettono al Comitato qualsiasi relazione di valutazione e di vigilanza farmacologica disponibile.

Art. 5.

1. Il Ministero della sanità informa il Comitato adito in merito a problemi concernenti una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, del termine entro cui emanare tale provvedimento nonché dell'intervenuta proroga ovvero dell'inizio e della fine dell'eventuale sospensione dei termini.

2. Il Ministero della sanità, acquisito il parere del Comitato, si pronuncia entro trenta giorni dalla ricezione comunicando tempestivamente al Comitato la decisione adottata.

Art. 6.

1. Chiunque immette in commercio i farmaci veterinari di alta tecnologia in violazione delle disposizioni del presente decreto è punito con la sanzione pecuniaria amministrativa da lire 5 milioni a lire 50 milioni.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 27 gennaio 1992

COSSIGA

ANDREOTTI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

ROMITA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE MICHELIS, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

CARLI, *Ministro del tesoro*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

BODRATO, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

Visto, *il Guardasigilli:* MARTELLI

ALLEGATO I

ELENCO DEI MEDICINALI DI ALTA TECNOLOGIA

A. Medicinali derivati dai seguenti processi biotecnologici:

tecnologia del DNA ricombinante;

espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;

metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

B. Altri medicinali di alta tecnologia:

altri procedimenti biotecnologici che, a parere dell'autorità competente, costituiscono un importante innovazione;

medicinali somministrati con nuovi sistemi che, a parere dell'autorità competente, costituiscono un importante innovazione;

medicinali contenenti una nuova sostanza o un'indicazione completamente nuova che, a parere dell'autorità competente, è di rilevante interesse terapeutico;

nuovi medicinali a base di radioisotopi che, a parere dell'autorità competente, sono di rilevante interesse terapeutico;

medicinali la cui produzione si avvale di procedimenti che, a parere dell'autorità competente, segnano un importante progresso tecnico, quale l'elettroforesi bidimensionale in condizioni di microgravità.

92G0158

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. 118.

Attuazione delle direttive n. 81/602/CEE, n. 85/358/CEE, n. 86/469/CEE, n. 88/146/CEE e n. 88/299/CEE relative al divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica e ad azione tireostatica nelle produzioni animali, nonché alla ricerca di residui negli animali e nelle carni fresche.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 65 della legge 29 dicembre 1990, n. 428, recante delega al Governo per l'attuazione delle direttive 81/602/CEE del Consiglio del 31 luglio 1981, 85/358/CEE del Consiglio del 16 luglio 1985, 86/469/CEE del Consiglio del 16 settembre 1986, 88/146/CEE del Consiglio del 7 marzo 1988 e 88/299/CEE del Consiglio del 17 maggio 1988, relative al divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica e ad azione tireostatica nelle produzioni animali, alla ricerca di residui negli animali e nelle carni fresche e agli scambi degli animali e delle carni trattati con talune sostanze ad azione ormonica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro, della sanità, dell'agricoltura e dell'industria, del commercio e dell'artigianato;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

1. Ai fini del presente decreto si intende per:

a) animali da azienda: gli animali allevati in una azienda le cui carni o prodotti sono destinati all'alimentazione umana;

b) trattamento terapeutico: la somministrazione individuale ad un animale da azienda di una delle sostanze autorizzate ai sensi dell'art. 6 per curare un disturbo della fertilità accertato da un medico veterinario, previo esame dell'animale stesso;

c) carni: tutte le parti degli animali di cui alla lettera *a)* atte al consumo umano;

d) prodotti a base di carni: prodotti e preparazioni elaborati con le carni delle specie animali di cui alla lettera *a)*;

e) campione ufficiale: campione prelevato dall'autorità competente e che, ai fini dell'analisi del residuo in questione, deve essere accompagnato dall'indicazione della specie animale, della natura del campione, della quantità e del metodo di prelievo nonché dalla individuazione dell'origine dell'animale e delle carni; tale prelievo deve essere effettuato senza preavviso;

f) laboratorio riconosciuto: gli istituti zooprofilattici sperimentali e gli altri laboratori previsti dalla legge 30 aprile 1962, n. 283;

g) residuo: residuo di sostanze ad azione farmacologica e dei loro prodotti di trasformazione, nonché di altre sostanze che si trasmettono alle carni e possono nuocere alla salute umana.

Art. 2.

1. Fuori dei casi previsti all'art. 11, è vietato produrre e immettere sul mercato e comunque detenere per il commercio o distribuire o detenere per distribuire sostanze stilbeniche, loro derivati, sali ed esteri, nonché sostanze ad azione tireostatica salvo che si tratti di attività autorizzate concernenti la produzione di medicinali per uso umano.

2. Chi viola il disposto di cui al comma 1 è punito con l'arresto fino a tre anni e con l'ammenda da lire 20 milioni a lire 100 milioni.

3. Fuori dei casi previsti dall'art. 6, è vietato immettere sul mercato e, comunque, detenere per commercio o distribuire o detenere per distribuire, sostanze ad azione estrogena, androgena e gestagena che non siano destinate alla utilizzazione ai sensi dell'art. 6.

4. Chi contravviene al disposto di cui al comma 3 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 15 milioni a lire 90 milioni.

Art. 3.

1. Chi somministra ad animali da azienda sotto qualunque forma e per qualunque via sostanze stilbeniche o sostanze ad azione tireostatica è punito con l'arresto da uno a tre anni e con l'ammenda da lire 10 milioni a lire 100 milioni per ciascun animale trattato.

2. Fatti salvi i casi previsti dall'art. 6, comma 1, chi somministra ad animali da azienda sotto qualunque forma e per qualunque via altre sostanze estrogene, diverse dagli stilbenici, o sostanze ad azione androgena o gestagena nonché altre sostanze ad effetto anabolizzante è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 15 milioni a lire 90 milioni per ciascun animale trattato.

3. Alla stessa sanzione pecuniaria prevista dal comma 2 soggiace chi somministra ad animali d'azienda destinati all'ingrasso le sostanze indicate al medesimo comma.

Art. 4.

1. È vietato immettere sul mercato o macellare animali da azienda ai quali siano state somministrate sostanze in violazione all'art. 3.

2. Chi immette sul mercato o macella animali da azienda ai quali siano state somministrate sostanze stilbeniche o sostanze ad azione tireostatica è punito con l'arresto da sei mesi a due anni e con l'ammenda da lire 10 milioni a lire 100 milioni.

3. Chi immette sul mercato o macella animali da azienda ai quali siano state somministrate sostanze ad azione estrogena, diverse dagli stilbenici, o sostanze ad azione androgena o gestagena, nonché altre sostanze ad effetto anabolizzante è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 15 milioni a lire 90 milioni, per ogni animale trattato.

4. Gli animali di cui al comma 1 devono essere abbattuti previa autorizzazione della competente autorità sanitaria locale, che dispone anche per la destinazione delle carni ad usi diversi dal consumo umano.

Art. 5.

1. È vietato vendere, detenere per vendere, lavorare o comunque distribuire per il consumo carni e prodotti a base di carne provenienti da animali da azienda ai quali siano state somministrate sostanze in violazione all'art. 3.

2. Chi viola il disposto del comma 1 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 60 milioni.

3. Le carni e i prodotti a base di carne di cui al comma 1 devono essere distrutti o destinati dall'autorità sanitaria locale competente ad usi diversi dal consumo umano.

Art. 6.

1. In deroga al divieto di cui all'art. 3, comma 2, è consentito somministrare agli animali da azienda, esclusi quelli destinati all'ingrasso, sostanze ad azione estrogena, diverse dagli stilbenici, androgena o gestagena, contenute in specialità medicinali registrate, a fine di trattamenti: terapeutico, di sincronizzazione del ciclo estrale, di interruzione di gestazione indesiderata, di miglioramento della fertilità e di preparazione dei donatori e delle ricettrici per l'impianto di embrioni.

2. Ai fini dei trattamenti terapeutici devono essere utilizzate specialità medicinali registrate somministrabili esclusivamente per via iniettiva non veicolate mediante prodotti ad azione di ritardo.

3. Le specialità medicinali di cui al comma 1 devono essere cedute dal farmacista esclusivamente su presentazione di ricetta veterinaria, rinnovata di volta in volta e da trattenersi dal farmacista stesso.

4. La somministrazione delle sostanze di cui al comma 1 deve essere effettuata da un medico veterinario che deve darne comunicazione entro tre giorni, al servizio veterinario della unità sanitaria locale competente per territorio, indicando l'ubicazione dell'azienda, il detentore degli animali, il numero degli animali sottoposti a trattamento, la specialità medicinale impiegata e il relativo tempo di sospensione, la data e il tipo dell'intervento eseguito.

5. Gli animali non possono essere avviati alla macellazione prima che sia trascorso il tempo di attesa previsto per ogni singola specialità medicinale.

6. Il Ministro della sanità, con proprio decreto da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, in applicazione di disposizioni comunitarie, adotta:

a) l'elenco delle specialità medicinali da impiegare ai fini previsti dal comma 1;

b) le condizioni di utilizzazione di tali specialità in particolare il tempo di attesa necessario e le modalità di controllo di dette condizioni;

c) i mezzi di identificazione degli animali trattati.

7. Nel caso di macellazione d'urgenza di animali sottoposti ai trattamenti di cui al comma 1, qualora non sia trascorso il prescritto tempo di attesa, si applica l'art. 5.

8. Chi viola le disposizioni dei commi 2, 3, 4 e 5, è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 3 milioni a lire 18 milioni per ogni animale trattato.

Art. 7.

1. Negli allevamenti di animali da azienda, oltre al registro previsto per i medicinali veterinari, deve essere tenuto, da parte del titolare, uno speciale registro nel quale vanno annotati per l'uso delle sostanze di cui all'art. 6, comma 1:

a) i quantitativi introdotti e la loro provenienza;

b) l'identificazione degli animali sottoposti a trattamento;

c) i trattamenti eseguiti con le indicazioni della data di inizio e di fine trattamento;

d) data di avviamento al macello degli animali trattati.

2. Il registro di cui al comma 1 deve essere corredato da una copia delle ricette rilasciate dal medico veterinario.

3. Il Ministro della sanità, con proprio decreto, stabilisce eventualmente le indicazioni che debbono essere riportate nelle ricette medico veterinarie.

4. Chi contravviene alle disposizioni di cui ai commi 1 e 2 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 2 milioni a 12 milioni.

Art. 8.

1. Non sono ammessi agli scambi intracomunitari gli animali cui siano state somministrate, in qualsiasi modo, sostanze stilbeniche, sostanze ad azione tireostatica e anche nei casi consentiti, sostanze ad azione estrogena, androgena e gestagena nonché le carni e i prodotti a base di carni ottenuti da tali animali.

2. Il bollo CEE può essere applicato esclusivamente alle carni provenienti da animali non sottoposti a qualunque tipo di trattamento con le sostanze di cui al comma 1.

3. Il Ministro della sanità, tuttavia, con proprio decreto, in attuazione delle deroghe deliberate dal Consiglio delle Comunità europee e nel rispetto delle condizioni di volta in volta stabilite dallo stesso Consiglio, autorizza l'ammissione agli scambi intracomunitari di animali destinati alla riproduzione e di animali riproduttori a fine carriera che, nel corso della loro carriera di riproduttori, siano stati sottoposti ad uno dei trattamenti di cui all'art. 6; in tal caso è autorizzata l'apposizione del bollo CEE sulle loro carni.

Art. 9.

1. È vietata l'importazione di animali vivi, carni e prodotti a base di carne in provenienza da Paesi terzi che, relativamente alla distribuzione, immissione sul mercato e somministrazione agli animali delle sostanze indicate all'art. 3, commi 1 e 2, nonché in materia di controllo di tali attività, non offrano garanzie equivalenti a quelle derivanti dalle disposizioni del presente decreto.

2. A cura del Ministero della sanità, a seguito di decisione comunitaria, è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana l'elenco dei Paesi terzi dai quali ai sensi del comma 1 è consentita l'importazione di animali, carni e prodotti a base di carne.

3. Il Ministero della sanità fissa le modalità dei controlli su animali, carni e prodotti di origine animale al momento dell'importazione per la verifica del rispetto delle disposizioni di cui al presente decreto.

Art. 10.

1. Il Ministero della sanità effettua controlli a campione sul posto, nella fase di fabbricazione delle sostanze indicate all'art. 3, comma 1 e delle relative specialità medicinali nonché nelle fasi di movimentazione, magazzinaggio, trasporto, distribuzione e vendita, ai fini di verificare l'applicazione del presente decreto; le sostanze vietate, eventualmente rinvenute, sono sottoposte a sequestro.

Art. 11.

1. Tutti coloro che, sono legittimati, ai sensi della normativa vigente, a produrre, immettere in commercio o detenere le sostanze indicate all'art. 2, comma 1 e all'art. 8

devono tenere un registro di carico e scarico nel quale sono annotati, in ordine cronologico tutti i movimenti, con le provenienze e le destinazioni.

2. Chi viola il disposto di cui al comma 1 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 100 milioni.

Art. 12.

1. Il Ministro della sanità provvede ogni anno all'aggiornamento del piano previsto dall'art. 4 della direttiva del Consiglio del 16 settembre 1986 n. 86/469/CEE, già adottato in conformità alle disposizioni e agli allegati della direttiva stessa e già approvato dalla Commissione delle Comunità europee.

2. L'Istituto superiore di sanità svolge le funzioni di laboratorio nazionale di riferimento nell'attuazione del piano, con il compito di coordinare le norme tecniche e i metodi di analisi relativi a ciascun residuo o categoria di residui nonché di effettuare controlli di qualità sulla operatività dei laboratori nazionali riconosciuti, conformemente alle disposizioni del laboratorio comunitario di riferimento.

3. Il Ministero della sanità informa ogni anno la Commissione delle Comunità europee e gli altri Stati membri in merito all'esecuzione e ai risultati del piano di cui al comma 1.

4. Il Ministero della sanità assiste gli esperti veterinari della Commissione delle Comunità europee, che possono procedere a controlli sull'attuazione del piano e adotta le eventuali misure necessarie.

Art. 13.

1. In tutti i casi in cui l'organo di controllo che ha effettuato il prelievo di un campione ufficiale rilevi dai risultati dell'analisi la presenza di residui di sostanze vietate o la presenza di residui che superino il livello fisiologico massimo previsto per le sostanze autorizzate ai sensi dell'art. 6 oppure la presenza di residui di sostanze autorizzate a livelli superiori a quelli fissati, deve darne immediata comunicazione all'autorità sanitaria competente per territorio in cui si trova l'allevamento di provenienza degli animali.

2. Ricevuta la comunicazione, l'autorità sanitaria dispone un'indagine presso l'azienda di provenienza per determinare la causa della presenza dei residui e, se si tratta di sostanze vietate, dispone un'indagine anche nelle fasi di fabbricazione, manipolazione, magazzinaggio, trasporto, somministrazione, distribuzione e vendita, per individuarne l'origine.

3. L'autorità competente provvede inoltre ad identificare e a porre sotto sequestro gli animali dell'allevamento appartenenti alla stessa specie e categoria degli animali trattati nonché a disporre gli opportuni accertamenti in conformità alle istruzioni fornite dal Ministero della sanità.

4. I livelli fisiologici massimi delle sostanze ad azione estrogena, androgena e gestagena di natura endogena presenti negli animali sono fissati dal Ministro della sanità con proprio decreto.

Art. 14.

1. Gli animali introdotti nei macelli pubblici e privati a scopo di macellazione debbono essere scortati da una dichiarazione del titolare dell'allevamento di origine contenente le seguenti indicazioni:

a) numero, specie e categoria degli animali;

b) ubicazione dell'allevamento di provenienza;

c) che gli animali non sono stati trattati o alimentati con sostanze di cui è vietato l'impiego;

d) eventuali trattamenti effettuati sugli animali, nei novanta giorni precedenti l'avvio alla macellazione, con le sostanze di cui all'art. 6, comma 1, nonché con alimenti medicamentosi alimenti medicamentosi e specialità medicinali; nel caso in cui siano stati effettuati tali trattamenti la dichiarazione deve essere controfirmata dal medico veterinario che li ha prescritti;

e) che sono stati osservati i previsti periodi di sospensione per i trattamenti con i prodotti di cui alla precedente lettera *d)*.

2. Con decreto del Ministro della sanità potrà essere adottato il modello della dichiarazione.

3. Le dichiarazioni debbono essere conservate nei macelli per un periodo non inferiore ad un anno.

4. Chi contravviene alle disposizioni di cui ai commi 1 e 3 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 2 milioni a lire 12 milioni.

Art. 15.

1. È abrogata la legge 3 febbraio 1961, n. 4, ed ogni altra disposizione in contrasto o incompatibile con il presente decreto.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 27 gennaio 1992

COSSIGA

ANDREOTTI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

ROMITA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE MICHELIS, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

CARLI, *Ministro del tesoro*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

GORIA, *Ministro dell'agricoltura e delle foreste*

BODRATO, *Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato*

Visto, *il Guardasigilli:* MARTELLI

92G0159

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. 119.

Attuazione delle direttive n. 81/851/CEE, n. 81/852/CEE, n. 87/20/CEE e n. 90/676/CEE relative ai medicinali veterinari.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 65 della legge 29 dicembre 1990, n. 428, recante delega al Governo per l'attuazione delle direttive 81/851/CEE, 81/852/CEE del Consiglio del 28 settembre 1981, 87/20/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986, 90/676/CEE del Consiglio del 13 dicembre 1990, relative ai medicinali veterinari;

Visto, altresì, l'art. 2 della legge 29 dicembre 1990, n. 428;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro, dell'agricoltura e delle foreste, della sanità e dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Capo I

AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI

Art. 1.

1. Ai fini del presente decreto si intende per:

a) medicinale: ogni sostanza o composizione, definita dall'art. 1, comma 1 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

b) sostanza: qualsiasi materia, definita dall'art. 1, comma 2 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

c) specialità medicinali: i medicinali, definiti dall'art. 1, comma 3 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

d) medicinale veterinario: qualsiasi medicinale destinato agli animali;

e) medicinale veterinario prefabbricato: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo e che non corrisponde alla definizione delle specialità medicinali, immesso in commercio in una forma farmaceutica che può essere usata senza trasformazione;

f) premiscele per alimenti medicamentosi: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di alimenti medicamentosi;

g) alimento medicamentoso qualsiasi miscela di uno o più medicinali veterinari con uno o più alimenti preparata prima della immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, a motivo delle sue proprietà medicinali.

2. Non sono considerati medicinali veterinari ai sensi del presente decreto gli additivi previsti dal regolamento che attua le direttive CEE numeri 70/524, 73/103, 75/296, 84/587, 87/153, 91/248 e 91/249 relative agli additivi nell'alimentazione degli animali, incorporati negli alimenti per animali e negli alimenti complementari per animali, alle condizioni previste dallo stesso regolamento.

Art. 2.

1. Le disposizioni del presente decreto si applicano ai medicinali veterinari, siano essi presentati specificamente sotto forma di specialità medicinale, di medicinali veterinari prefabbricati o di premiscele per alimenti medicamentosi nonché ai medicinali veterinari impiegati per indurre un'immunità attiva, diagnosticare lo stato di immunità e provocare un'immunità passiva.

2. Le disposizioni del presente decreto non si applicano:

a) agli alimenti medicamentosi, che tuttavia devono essere preparati utilizzando premiscele per alimenti medicamentosi autorizzate ai sensi del presente decreto;

b) ai medicinali veterinari a base di radioisotopi;

c) ai medicinali omeopatici.

Capo II

AUTORIZZAZIONI ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO SOMMINISTRAZIONE

Art. 3.

1. I medicinali veterinari fabbricati in Italia o importati possono essere commercializzati soltanto con la preventiva autorizzazione del Ministro della sanità, che tuttavia:

a) quando la situazione sanitaria lo richiede, può autorizzare la commercializzazione o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari, che sono stati autorizzati da un altro Stato membro in base alle disposizioni comunitarie;

b) in caso di malattie epidemiche gravi, consente temporaneamente l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, senza preventiva autorizzazione di immissione sul mercato, in mancanza di medicinali appropriati e dopo avere informato la Commissione delle Comunità europee delle condizioni di impiego particolareggiato.

2. L'autorizzazione alla commercializzazione di medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali le cui carni o prodotti sono destinati al consumo umano non può essere concessa a meno che:

a) l'impiego della sostanza o delle sostanze farmacologicamente attive contenute nel medicinale veterinario sia già stato autorizzato in altri medicinali veterinari dal Ministro della sanità alla data del 31 dicembre 1991;

b) la sostanza o le sostanze farmacologicamente attive siano incluse negli allegati I, II o III del regolamento CEE 2377/90 del Consiglio Comunità europea del 26 giugno 1990.

3. È vietata la somministrazione agli animali di medicinali veterinari non autorizzati salvo che si tratti delle sperimentazioni di medicinali veterinari di cui all'art. 4, comma 1, lettera *l)*, effettuate conformemente alla normativa vigente; la commercializzazione di alimenti ottenuti da animali trattati nel corso delle sperimentazioni può avvenire solo se è stato accertato dall'autorità sanitaria che tali alimenti non contengono residui che possano costituire un rischio per la salute umana.

4. Per la fornitura al pubblico di qualsiasi medicinale veterinario è richiesta ricetta rilasciata in triplice copia da un medico veterinario, fatte salve le speciali disposizioni più restrittive relative a:

a) medicinali la cui fornitura o utilizzazione è soggetta a restrizioni in applicazione delle convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di psicotropi o di disposizioni comunitarie;

b) medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:

1) le specie a cui è destinato il farmaco;

2) la persona che somministra il medicinale agli animali;

3) il consumatore di alimenti ottenuti dall'animale trattato;

4) l'ambiente;

c) medicinali destinati a trattamenti o a processi patologici che richiedono precise diagnosi preventive o dal cui uso possono derivare consegnenze tali da rendere difficile o da ostacolare ulteriori interventi diagnostici o terapeutici;

d) formule magistrali destinate agli animali;

e) nuovi medicinali veterinari che non rientrino nelle ipotesi di cui alle lettere *a)*, *b)*, *c)* e *d)* contenenti un principio attivo la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni.

5. Ove non esistano medicinali autorizzati per una determinata malattia, al fine, in particolare, di evitare agli animali sofferenze inaccettabili, il medico veterinario può eccezionalmente somministrare ad uno o a pochi animali di una azienda determinata ovvero ad uno o a pochi animali da compagnia e con l'osservanza del comma 6:

a) un medicinale veterinario il cui impiego sia autorizzato in Italia per un'altra specie animale o per altri animali della stessa specie, ma per un'altra affezione;

b) in mancanza di tale medicinale, un medicinale autorizzato in Italia per l'impiego sull'uomo;

c) se il medicinale di cui alla lettera *b)* non esiste e comunque, entro i limiti imposti dalla normativa vigente, un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista conformemente alle indicazioni contenute nella prescrizione veterinaria.

6. Nelle ipotesi previste dal comma 5 il medicinale, se somministrato ad animali la cui carne o i cui prodotti sono destinati al consumo umano, può contenere soltanto sostanze presenti in un medicinale veterinario autorizzato per essi e il medico veterinario responsabile deve prescrivere un appropriato tempo di attesa per tali animali per garantire che gli alimenti prodotti con gli animali trattati non contengano residui nocivi per i consumatori; i tempi di attesa, a meno che non siano indicati sul medicinale impiegato per le specie interessate, non possono essere inferiori per le uova e per il latte, a sette giorni, per la carne di pollame e mammiferi, inclusi grasso e frattaglie, a ventotto giorni e per le carni di pesce, a 500 gradi/giorno.

7. Il medico veterinario tiene un registro numerato, in cui annota tutte le opportune informazioni concernenti i trattamenti di cui ai commi 5 e 6, quali la data in cui gli animali sono stati esaminati, l'identificazione del proprietario, il numero di animali trattati, la diagnosi clinica, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e gli eventuali tempi di attesa raccomandati; il medico veterinario tiene la documentazione a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini d'ispezione, per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione.

8. In deroga ai commi 3 e 4, è consentito ai medici veterinari stabiliti in un altro Stato membro, che esercitano la professione nel territorio italiano, portare e somministrare piccoli quantitativi di medicinali veterinari già preparati che non superino il fabbisogno quotidiano, esclusi comunque quelli dotati d'azione immunologica, purché ricorrano le seguenti condizioni:

a) l'autorizzazione alla commercializzazione sia stata concessa dalle competenti autorità dello Stato membro in cui il medico veterinario è stabilito;

b) i medicinali veterinari siano trasportati dal medico veterinario nell'imballaggio d'origine del produttore;

c) i medicinali suddetti, se somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, per quanto riguarda i principi attivi, a quella dei prodotti il cui impiego è stato autorizzato;

d) il medico veterinario si tenga al corrente delle buone prassi veterinarie seguite nello Stato membro dove presta servizio; egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che ragionevolmente sappia che, per osservare tali buone prassi veterinarie, dovrebbe essere indicato un tempo di attesa più lungo;

e) il medico veterinario non fornisce alcun medicinale veterinario al proprietario od al custode degli animali trattati;

f) il medico veterinario registri in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato; queste registrazioni vanno tenute a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini d'ispezione, per almeno tre anni;

g) la varietà e la quantità di medicinali veterinari detenuti dal medico veterinario non superino quelle generalmente necessarie per le esigenze quotidiane di una buona prassi veterinaria.

Art. 4.

1. Per ottenere il rilascio della autorizzazione alla commercializzazione, il responsabile dell'immissione in commercio deve presentare al Ministero della sanità domanda corredata con le informazioni e i documenti seguenti:

a) nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale propri e del fabbricante o dei fabbricanti interessati nonché le località nelle quali ha luogo l'attività produttiva,

b) denominazione del medicinale veterinario, di fantasia o corrente, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante; scientifica o formula, accompagnata o no da un marchio o dal nome del fabbricante;

c) composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale veterinario in termini usuali, escluse formule chimiche grezze, unitamente alla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, nel caso in cui tale denominazione esista;

d) descrizione del metodo di preparazione;

e) indicazioni terapeutiche, controindicazioni ed effetti collaterali;

f) posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata massima di utilizzazione;

g) se necessarie spiegazioni sulle misure di precauzione e di sicurezza da prendersi per la convenzione del prodotto, nel corso della somministrazione ad animali e per l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad un'indicazione dei rischi potenziali che il prodotto presenta per l'ambiente e per la salute dell'uomo, degli animali e delle piante;

h) indicazione del tempo di attesa che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medicinale veterinario all'animale nelle normali condizioni d'impiego e l'ottenimento dei prodotti alimentari dall'animale trattato, per garantire che detti prodotti non contengano residui in quantità superiori ai limiti massimi fissati. Il richiedente indica e giustifica un livello limite dei residui tale da poter essere ammesso negli alimenti senza rischi per il consumatore, unitamente a metodi di analisi di routine che possono essere utilizzati dalle competenti autorità sanitarie per l'individuazione dei residui;

i) descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

l) risultati delle sperimentazioni:

1) fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;

2) tossicologiche e farmacologiche;

3) cliniche;

m) prospetto delle caratteristiche del prodotto conforme a quanto disposto al comma 4 nonché tre campioni della specialità medicinale, tre esemplari dell'etichetta interna ed esterna e tre esemplari del foglio illustrativo di cui all'art. 28;

n) idoneo documento che dimostri che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;

o) autorizzazione alla commercializzazione del medicinale veterinario in questione, eventualmente ottenuta in un altro Stato membro o in un Paese terzo, unitamente ad un elenco dei Paesi nei quali è stata presentata richiesta di autorizzazione alla commercializzazione e ad una illustrazione dei motivi per cui tali Paesi ne abbiano eventualmente negato il rilascio;

p) nel caso di medicinali contenenti nuovi principi attivi che non sono citati negli allegati I, II o III del regolamento CEE n. 2377/90, del Consiglio delle Comunità europee del 26 giugno 1990, copia dei documenti presentati alla Commissione delle Comunità europee conformemente all'allegato V del citato regolamento.

2. Le informazioni e i documenti indicati al comma 1, lettere *c), d), f), h), i)*, ed *l)* sono forniti conformemente all'allegato I.

3. Per quanto riguarda i risultati delle sperimentazioni di cui al comma 1, lettera *l)*, e fatte salve le disposizioni vigenti in materia di tutela della proprietà industriale e commerciale il richiedente:

a) non è tenuto a fornire il risultato di prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche qualora possa dimostrare alternativamente:

1) che il medicinale veterinario risulta sostanzialmente analogo ad un prodotto il cui impiego è autorizzato e che il responsabile della commercializzazione del medicinale veterinario originale ha acconsentito alla utilizzazione dei riferimenti tossicologici, farmacologici o clinici contenuti nel relativo fascicolo;

2) che, mediante riferimenti particolareggiati alla letteratura scientifica presentata conformemente all'allegato I, il componente o i componenti del medicinale veterinario hanno un impiego consolidato nella prassi farmaceutica, con un'efficacia riconosciuta ed un livello accettabile di innocuità;

3) che il medicinale veterinario è essenzialmente analogo ad un prodotto autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità economica europea e ne sia stata già autorizzata la commercializzazione; il periodo di sei anni è portato a dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia in relazione al quale è stato interessato il Comitato per i medicinali veterinari della Comunità economica europea;

b) nel caso di medicinali veterinari nuovi che contengano componenti noti, ma non ancora associati a scopo terapeutico, è tenuto a fornire risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche riguardanti l'associazione stessa.

4. Il prospetto delle caratteristiche del prodotto di cui al comma 1, lettera *m)* deve contenere le seguenti informazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario;

b) composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia fondamentale per una corretta somministrazione del medicinale; qualora sia possibile, va utilizzata la denominazione comune internazionale comune raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ed in caso contrario la consueta denominazione comune o la descrizione chimica;

c) forma farmaceutica;

d) proprietà farmacologiche e, se ed in quanto tali informazioni risultino utili a fini terapeutici, particolari di natura farmacocinetica;

e) i seguenti di natura clinica:

1) specie cui è destinato il farmaco e indicazioni per l'utilizzazione, con specificazione delle specie cui si applicano;

2) controindicazioni;

3) effetti indesiderati specificandone la frequenza e la gravità;

4) precauzioni speciali da prendere per l'impiego;

5) impiego nel corso della gravidanza e dell'allattamento;

6) interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione;

7) posologia e metodo di somministrazione;

8) dose eccessiva, specificandone sintomi, procedura di emergenza ed antidoti;

9) avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;

10) tempi d'attesa;

11) precauzioni speciali per la persona che somministra il prodotto;

f) i seguenti di natura farmaceutica:

1) incompatibilità gravi;

2) periodo massimo d'impiego, anche dopo la ricostituzione del prodotto e la prima apertura del recipiente che lo contiene;

3) precauzioni speciali da prendere per la conservazione;

4) natura e contenuto del recipiente;

5) nome o ragione sociale e domicilio o sede del detentore dell'autorizzazione alla commercializzazione;

6) eventuali precauzioni speciali da prendere per eliminare il prodotto inutilizzato o materiali di rifiuto.

5. All'atto del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione, il Ministero della sanità informa il responsabile dell'immissione in commercio del prodotto in merito al prospetto di cui al comma 1, lettera *m)*, approvato, e si accerta, anche successivamente, che le informazioni fornite nel prospetto risultino conformi a quelle ammesse.

6. I documenti previsti al comma 1, lettere *h)*, *i)* e *l)* devono essere elaborati e firmati da esperti qualificati; con decreto del Ministro della sanità, sono stabiliti i requisiti tecnici e professionali per ottenere la qualifica.

7. Secondo la qualifica, la funzione degli esperti consiste nel:

a) procedere ai lavori inerenti alla loro specializzazione e descrivere obiettivamente i risultati ottenuti;

b) descrivere gli accertamenti da essi fatti conformemente all'allegato I per quanto attiene alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazioni effettuate su medicinali veterinari e inoltre in particolare:

1) l'analista specifica, se il prodotto è conforme alla composizione dichiarata, fornendo tutte le giustificazioni sui metodi di controllo impiegati dal fabbricante;

2) il farmacologo e lo specialista avente le competenze adeguate, dichiarano quale è la tossicità del prodotto e quali sono le proprietà farmacologiche constatate, e, previa somministrazione del medicinale veterinario alle normali condizioni di impiego e osservanza del tempo di attesa indicato, che i prodotti alimentari provenienti dagli animali trattati non contengono residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

3) il clinico dichiara se ha potuto riscontrare sugli animali trattati con il prodotto gli effetti corrispondenti alle informazioni fornite dal richiedente ai sensi del comma 1 e se il prodotto è ben tollerato; in quel caso indica la posologia le eventuali controindicazioni e gli effetti secondari;

c) giustificare l'eventuale ricorso alla documentazione bibliografica di cui al comma 3.

8. Le relazioni particolareggiate degli esperti fanno parte della documentazione che il richiedente presenta al Ministero della sanità; ogni relazione è corredata di un breve *curriculum vitae* dell'esperto che l'ha redatta.

Art. 5.

1. Il Ministero della sanità rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio entro centoventi giorni dalla presentazione della domanda; in casi eccezionali, detto termine potrà essere prorogato di novanta giorni dandone notifica al richiedente prima della scadenza del termine.

2. Il Ministero della sanità:

a) verifica la regolarità e la completezza della documentazione presentata e controlla, in base alle relazioni elaborate dagli esperti conformemente all'art. 4, comma 7, se siano soddisfatte le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) può sottoporre il medicinale, i suoi principi attivi ed all'occorrenza prodotti intermedi od altri componenti al controllo dell'Istituto superiore di sanità ai sensi della legge 7 agosto 1973, n. 519 e successive modificazioni, o di

un laboratorio incaricato e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione conformemente all'art. 4, comma 1, lettera *i)*, siano soddisfacenti;

c) può esigere che il richiedente completi la documentazione o fornisca spiegazioni orali o scritte; in questi casi i termini di cui al comma 1, sono sospesi finché non siano stati forniti i dati e i documenti richiesti;

d) può esigere che il richiedente presenti sostanze nei quantitativi necessari per controllare il metodo analitico proposto dal richiedente ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera *h)*, e per applicarlo nelle prove di routine intese a rilevare la presenza di eventuali residui.

3. Se si tratta di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi, il Ministero della sanità:

a) prima di concedere l'autorizzazione, accerta che i fabbricanti siano in grado di realizzare la fabbricazione nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera *d)* e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'art. 4, comma 1, lettera *i)*;

b) autorizza in caso particolare a far eseguire da terzi talune fasi della fabbricazione e/o alcuni dei controlli di cui alla lettera *a)*; in tal caso le ispezioni si effettuano anche in tali stabilimenti.

Art. 6.

1. L'autorizzazione di cui all'art. 3 è negata quando, previa verifica dei documenti e delle informazioni forniti:

a) il medicinale veterinario è nocivo alle condizioni di impiego indicate nella domanda di autorizzazione o l'effetto terapeutico del medicinale veterinario sulla specie animale che deve formare oggetto del trattamento manca o è insufficientemente documentato dal richiedente ovvero il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

b) il tempo di attesa indicato dal richiedente affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui pericolosi per la salute del consumatore è insufficiente o è insufficientemente documentato;

c) il medicinale veterinario è presentato per un impiego vietato da altre disposizioni comunitarie; tuttavia, in assenza di tale divieto, il Ministero della sanità può rifiutare l'autorizzazione se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;

d) la documentazione presentata al Ministero della sanità non è conforme alle disposizioni dell'art. 4.

2. Con l'autorizzazione può essere imposto, anche successivamente l'obbligo, per il responsabile dell'immissione in commercio, di riportare sul recipiente e/o sulla confezione esterna e sul foglietto illustrativo, altre informazioni fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese le precauzioni particolari di impiego ritenute necessarie a seguito delle prove cliniche e farmacologiche o dall'esperienza fatta durante l'impiego del medicinale veterinario.

3. L'autorizzazione di cui all'art. 3 può essere anche accompagnata dall'obbligo di introdurre nel medicinale veterinario una sostanza di marcatura.

4. L'autorizzazione è valida per un periodo di cinque anni, rinnovabile di quinquennio in quinquennio, su domanda del titolare presentata almeno tre mesi prima della scadenza; tuttavia i medicinali che contengono sostanze attive tra quelli figuranti nell'allegato III del citato regolamento sono autorizzati soltanto per il periodo per cui è stato fissato un limite provvisorio e l'autorizzazione può essere rinnovata in caso di proroga del limite provvisorio.

5. Per ottenere il rinnovo dell'autorizzazione il titolare deve presentare domanda al Ministero della sanità non oltre il novantesimo giorno precedente la data di scadenza, specificando se sono sopravvenute modificazioni negli elementi posti a base del provvedimento di autorizzazione; il Ministero della sanità può chiedere ulteriori elementi e chiarimenti.

6. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della sanità abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

7. Una volta rilasciata l'autorizzazione, il responsabile della commercializzazione del prodotto deve:

a) in relazione ai metodi di controllo di cui all'art. 4, comma 1, lettera *i)*, tenere conto del progresso tecnico e scientifico ed introdurre, previa autorizzazione del Ministero della sanità, qualsiasi modifica che possa rivelarsi necessaria per consentire di esaminare il medicinale veterinario con metodi scientifici generalmente ammessi;

b) procedere al riesame dei metodi analitici per la individuazione dei residui di cui all'art. 4, comma 1, lettera *h)*, e propone le modifiche eventualmente necessarie per tener conto del progresso scientifico e tecnico;

c) comunicare immediatamente al Ministero della sanità qualsiasi nuova informazione che possa comportare modifiche delle informazioni e dei documenti di cui all'art. 4, ovvero del prospetto approvato delle caratteristiche del prodotto di cui all'art. 4, comma 4; in particolare, informa immediatamente il Ministero della sanità in merito ai divieti o restrizioni imposte dalle competenti autorità di uno qualsiasi dei Paesi nei quali il medicinale veterinario è commercializzato e di qualsiasi grave reazione imprevista che si verifichi negli animali o nell'uomo;

d) registrare tutti gli effetti indesiderati che si verifichino nell'uomo o negli animali; le registrazioni sono conservate per almeno 5 anni e poste a disposizione del Ministero della sanità su richiesta dello stesso.

8. Nessuna modifica può essere apportata ad un medicinale veterinario, al relativo confezionamento o agli stampati, senza preventiva autorizzazione da parte del Ministero della sanità.

9. Se dopo il rilascio o il rinnovo dell'autorizzazione una confezione di medicinale veterinario non è posta in commercio entro diciotto mesi, il titolare è assoggettato nuovamente al pagamento della tassa di concessione governativa prevista per il rilascio dell'autorizzazione.

10. I decreti di autorizzazione di cui all'art. 3 sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Capo III

FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI - IMPORTAZIONE ED ESPORTAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Art. 7.

1. La fabbricazione dei medicinali veterinari anche se destinati all'esportazione è subordinata al possesso di autorizzazione rilasciata dal Ministero della sanità.

2. L'autorizzazione è necessaria sia per la fabbricazione totale o parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione, salvo che per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione effettuate, per la distribuzione al minuto, da farmacisti in farmacia.

3. Il Ministro della sanità rilascia l'autorizzazione all'importazione subordinatamente al possesso di autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dal Paese terzo di provenienza, in tal caso, il titolare dell'autorizzazione è soggetto alle stesse norme che riguardano il fabbricante, in quanto applicabili.

4. I medicinali veterinari in provenienza da un Paese terzo anche se destinati ad altro Stato membro devono essere muniti di una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dallo Stato di provenienza.

5. A cura del Ministero della sanità è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana l'elenco delle autorizzazioni rilasciate ai sensi dei commi 1, 2 e 4 alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

Art. 8.

1. Su richiesta del fabbricante, dell'esportatore o delle autorità del Paese terzo importatore, il Ministero della sanità certifica che il fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione alla fabbricazione tenendo conto delle disposizioni dell'Organizzazione mondiale della sanità.

2. Per i medicinali veterinari destinati all'esportazione che siano già autorizzati, il Ministero della sanità fornisce il prospetto delle caratteristiche del prodotto approvato conformemente all'art. 4, comma 4, ed in assenza di tale prospetto, un documento equivalente.

3. Qualora il fabbricante non sia in possesso di un'autorizzazione alla commercializzazione esso fornisce al Ministero della sanità una dichiarazione che ne spieghi i motivi.

Art. 9.

1. Il richiedente l'autorizzazione alla fabbricazione nella domanda, corredata di idonea documentazione:

a) specifica i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende importare o fabbricare nonché il luogo della fabbricazione e dei relativi controlli;

b) dichiara di disporre di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la fabbricazione e il controllo, sia per la conservazione dei prodotti, ai sensi dell'art. 5 comma 3;

c) dichiara di disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'art. 13.

2. Chi alla data di entrata in vigore del presente decreto esercita l'attività di importazione di medicinali veterinari può continuare ad esercitarla, purché entro sessanta giorni da tale data presenti domanda di autorizzazione all'importazione.

3. Ogni partita di medicinali veterinari deve essere accompagnata, all'atto dell'immissione nel territorio italiano, da una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dallo Stato di provenienza.

Art. 10.

1. L'autorizzazione di cui all'art. 9, comma 1, è concessa previo accertamento, mediante ispezione, che le informazioni fornite sono esatte e che sono soddisfatte le condizioni per il suo rilascio.

2. All'atto dell'autorizzazione o successivamente possono essere imposti obblighi, al fine di garantire l'osservanza delle condizioni di cui al comma 1.

3. L'autorizzazione riguarda soltanto i locali, i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche indicati nella domanda.

Art. 11.

1. Il titolare di autorizzazione alla fabbricazione è tenuto:

a) a disporre di personale in possesso di idonea qualifica, sia per la fabbricazione che per i controlli;

b) a comunicare preventivamente al Ministero della sanità qualsiasi modifica intenda apportare alle indicazioni contenute nella domanda informandolo immediatamente in caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'art. 13;

c) a consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali per l'ispezione disposta dal Ministero della sanità;

d) a mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'art. 13, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

e) ad uniformarsi ai principi ed ai criteri informatori della buona prassi di fabbricazione dei medicinali stabiliti dalle disposizioni del decreto di cui al comma 3;

2. I titolari di autorizzazione devono tenere a disposizione delle competenti autorità per almento tre anni, un registro da cui risultino almeno le seguenti informazioni: *a)* data; *b)* nome del medicinale veterinario; *c)* quantità fornita; *d)* nome ed indirizzo del destinatario e numero del lotto.

3. Il Ministro della sanità, con proprio decreto da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana adotta i principi e i criteri informatori di cui al comma 1, lettera *e)*, nonché i principi informatori particolareggiati approvati dalla Comunità economica europea.

Art. 12.

1. Il Ministro della sanità rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione entro novanta giorni a decorrere dalla data del ricevimento della domanda.

2. Qualora il titolare dell'autorizzazione chieda di modificare una delle condizioni di cui all'art. 9, lettere *a)* e *b)*, il Ministero della sanità provvede entro i trenta giorni o, in casi eccezionali, entro novanta giorni.

3. Il Ministero della sanità può esigere dal richiedente informazioni integrative rispetto a quelle fornite ai sensi dell'art. 9 e in merito alla persona qualificata; in tal caso, i termini previsti ai commi 1 e 2 sono sospesi finché non siano stati forniti i dati complementari richiesti.

Art. 13.

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in maniera permanente e continua di almeno una persona qualificata che soddisfi alle condizioni di cui all'art. 15, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi specificati nell'art. 14.

2. Se soddisfa personalmente alle condizioni previste dall'art. 15, il titolare dell'autorizzazione può assumersi la responsabilità di cui al comma 1.

Art. 14.

1. La persona qualificata di cui all'art. 13, vigila affinché:

a) ogni lotto di medicinali veterinari fabbricati nel territorio italiano, sia stato prodotto e controllato in conformità delle norme vigenti e nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) ogni lotto di fabbricazione di medicinali veterinari in provenienza da Paesi terzi, sia stato oggetto, nel territorio italiano, di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutti i principi attivi e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali veterinari nell'osservanza delle condizioni previste per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Sono dispensati dal controllo di cui al comma 1, lettera *b)*, i lotti di medicinali veterinari, sui quali tale controllo è stato effettuato in uno Stato membro, se accompagnati dai resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata.

3. La persona qualificata può non effettuare i controlli previsti al comma 1, lettera *b)*, per i medicinali veterinari importati e destinati a restare in territorio italiano se sono stati conclusi con il Paese esportatore accordi che garantiscono che esso ha effettuato tali controlli; se tali medicinali veterinari vengono importati confezionati per la vendita al minuto, il Ministero della sanità può consentire deroghe al disposto dell'art. 9.

4. La persona qualificata deve attestare che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni di cui ai commi 1, 2 e 3 in un registro o documento equivalente, che deve essere conservato per un periodo di almeno cinque anni.

Art. 15.

1. La persona qualificata di cui all'art. 13 deve soddisfare ai seguenti requisiti minimi di qualificazione:

a) essere in possesso di un diploma di laurea in una delle seguenti discipline scientifiche: farmacia, medicina, medicina veterinaria, chimica, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia, che comprendono nel ciclo di formazione, l'insegnamento teorico e pratico che deve essere impartito in modo equilibrato onde consentire all'interessato di esercitare le funzioni di cui all'art. 14, di almeno le seguenti materie di base:

1) fisica sperimentale;

2) chimica generale ed inorganica;

3) chimica organica;

4) chimica analitica;

5) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali;

6) biochimica generale ed applicata;

7) fisiologia;

8) microbiologia;

9) farmacologia;

10) tecnologia farmaceutica;

11) tossicologia;

12) farmacognosia;

b) avere una pratica di almeno due anni nelle attività di analisi qualitativa dei medicinali, di analisi quantitativa dei principi attivi, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione.

2. I diplomi di laurea di cui al comma 1, lettera *a)*, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli indicati sono dichiarati validi, ai fini del presente articolo, dal Ministro della sanità di concerto con il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica

quando l'interessato certifichi l'acquisizione, dopo il conseguimento del diploma di laurea, di sufficienti cognizioni idonee alla fabbricazione ed al controllo dei medicinali.

3. I diplomi di laurea indicati al comma 1, lettera *a)*, possono essere sostituiti da diplomi, certificati o altri titoli che attestino un ciclo di formazione universitaria o un ciclo di formazione riconosciuta equivalente, per un periodo minimo di quattro anni di insegnamento teorico e pratico, comprendente almeno le materie di base indicate allo stesso comma 1, lettera *a)*.

4. I titoli indicati al comma 3, sono riconosciuti equivalenti con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro della università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentito il Consiglio universitario nazionale.

5. La durata minima del ciclo di formazione universitaria di cui al comma 3, può essere ridotta a tre anni e mezzo qualora sia seguito da un periodo di formazione teorica e pratica della durata minima di un anno, che comprenda un tirocinio di almeno sei mesi in un laboratorio aperto al pubblico e sia comprovato da un esame a livello universitario.

Art. 16.

1. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto esercitino le attività della persona qualificata di cui all'art. 13 in officine di produzione di specialità medicinali, autorizzate ai sensi degli articoli 161 e 180 del testo unico delle leggi sanitarie, approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, possono continuare l'attività medesima anche in mancanza dei requisiti previsti dall'art. 15.

Capo IV

COMITATO PER I MEDICINALI VETERINARI

Art. 17.

1. Il Ministero della sanità, in relazione a domande di autorizzazioni all'immisssione in commercio di un medicinale veterinario di due o più Stati membri, è competente a provvedere secondo le procedure comunitarie.

Capo V

VIGILANZA

Art. 18.

1. Il Ministero della sanità accerta l'osservanza delle disposizioni di legge concernenti i medicinali veterinari mediante:

a) ispezioni periodiche, ordinarie triennali, nelle aziende in cui si effettuano produzione, commercio e immagazzinamento nonché nei laboratori incaricati dei controlli;

b) prelevamento di campioni;

c) controllo dei documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, acquisendone, se necessario, copie.

2. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza, da parte del fabbricante, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, dall'Organizzazione Mondiale della sanità; il contenuto della relazione è comunicato al fabbricante e ad ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità economica europea che ne faccia richiesta motivata.

3. Le spese relative alle attività ispettive, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico dei titolari delle aziende e degli stabilimenti interessati.

4. Le spese sono calcolate in base alle disposizioni sulle indennità di missione e sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale.

5. Nell'apposito capitolo di bilancio di previsione del Ministero della sanità relativo alle spese per le ispezioni di cui al comma 3, è ogni anno assegnata una somma non minore dell'importo dei proventi dell'anno precedente derivante dall'applicazione dei commi 3 e 4.

Art. 19.

1. Il responsabile dell'immissione in commercio e il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione sono tenuti a fornire al Ministero della sanità prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati, sia sul prodotto finito che sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi previsti in sede di autorizzazione all'immissione in commercio.

Art. 20.

1. Il Ministero della sanità revoca o sospende l'autorizzazione all'immissione in commercio se:

a) il medicinale veterinario risulta nocivo nella sua utilizzazione alle condizioni d'impiego autorizzate, oppure non ha alcun effetto terapeutico, oppure non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

b) è insufficiente il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

c) il medicinale veterinario è presentato per un uso vietato ai sensi di altre disposizioni comunitarie; in assenza di tale divieto, il Ministero della sanità revoca l'autorizzazione se tale misura è necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica, dei consumatori o della salute degli animali;

d) sono erronee le informazioni di cui all'art. 4 commi 1, 2, e 3 e all'art. 6, commi 7 e 8;

e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'art. 19;

f) non è stato rispettato l'obbligo di cui all'art. 6, comma 3;

g) non sono state modificate in conformità degli articoli 6, comma 7 lettere *a)*, *b)* e *d)* informazioni figuranti nella documentazione di cui all'art. 4, commi 1, 2 e 3;

h) non sono stati portati a conoscenza dal Ministero della Sanità, gli elementi nuovi di cui all'art. 6, comma 7, lettera *c)*;

i) ricorrono le ipotesi di cui all'art. 29.

2. L'effetto terapeutico di cui al comma 1, lettera *a)*, manca quando risulta che il medicinale veterinario non permette di ottenere risultati terapeutici sulla specie animale oggetto del trattamento.

Art. 21.

1. Fatto salvo quanto disposto all'art. 20, il Ministro della sanità vieta la distribuzione del medicinale veterinario ne ordina il ritiro dal mercato a cura e a spese del responsabile dell'impresa di commercio, quando:

a) il medicinale risulta nocivo alle condizioni d'impiego indicate all'atto della domanda di autorizzazione o, successivamente, nell'ipotesi di cui all'art. 6, comma 7, lettera *d)*;

b) il medicinale non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) risulta insufficiente il tempo d'attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore;

e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'art. 19 o non è stata rispettata un'altra esigenza od obbligo connesso al rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione.

2. Il Ministro della sanità può limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal mercato ai soli lotti di fabbricazione oggetto di contestazione.

Art. 22.

1. Il Ministro della sanità revoca o sospende l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando una delle condizioni previste per il rilascio di detta autorizzazione non è più soddisfatta.

2. In caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da Paesi terzi di medicinali veterinari il Ministro della sanità oltre alle misure previste all'art. 21, può disporre la sospensione della fabbricazione o vietare l'importazione, nonché revocare o sospendere l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

Art. 23.

1. I veterinari e gli altri professionisti interessati riferiscono tempestivamente eventuali effetti indesiderati dei medicinali veterinari alla unità sanitaria locale competente per territorio e al Ministero della sanità.

Art. 24.

1. Il Ministero della sanità vigila sulla fabbricazione dei farmaci veterinari; le UU.SS.LL. vigilano sulla loro immissione in commercio e distribuzione, riferendo alle autorità di cui all'art. 23.

Art. 25.

1. I provvedimenti di rifiuto, di revoca e di sospensione delle autorizzazioni, nonché quelli di divieto di distribuzione e di ritiro dal mercato adottati a norma del presente decreto devono essere specificamente motivati.

2. I provvedimenti di cui al comma 1 devono essere notificati agli interessati con l'indicazione dei mezzi di ricorso e del termine entro il quale il ricorso può essere presentato e comunicati al Comitato per i medicinali veterinari della Comunità economica europea.

3. I provvedimenti indicati al comma 1 sono pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Art. 26.

1. Il responsabile della commercializzazione di un medicinale veterinario è tenuto a comunicare immediatamente al Ministero della sanità, che ne informa il Comitato per i medicinali veterinari, qualunque suo intervento volto a sospendere la commercializzazione di un prodotto od a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale azione qualora questa riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della salute pubblica.

2. Il Ministero della sanità comunica alle organizzazioni internazionali competenti in materia le iniziative che siano tali da influenzare la tutela sanitaria in Paesi terzi; copia delle informazioni sono trasmesse al Comitato per i medicinali veterinari.

Capo VI.

ETICHETTATURE E FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

Art. 27.

1. I recipienti e le confezioni esterne dei medicinali veterinari devono recare, in caratteri leggibili, le seguenti indicazioni approvate dal Ministero della sanità e conformi alle informazioni e ai documenti forniti a norma dell'art. 4:

a) la denominazione del medicinale veterinario prevista dall'art. 4, comma 1, lettera *b)*; se la denominazione specifica di un medicinale contenente solo

una sostanza attiva è una denominazione di fantasia, essa deve essere accompagnata in modo chiaramente leggibile dalla denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, dalla consueta denominazione corrente;

b) l'indicazione qualitativa e quantitativa dei principi attivi espressi per unità di dosaggio oppure, secondo le modalità di somministrazione per un particolare peso o volume, utilizzando la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in assenza di essa, la consueta denominazione corrente;

c) il numero del lotto di fabbricazione;

d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

e) il nome o la ragione sociale e il domicilio o la sede del responsabile dell'immissione in commercio o del fabbricante, se diverso;

f) le specie animali cui il medicinale è destinato, il modo e la via di somministrazione;

g) i tempi d'attesa, anche se nulli, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;

h) la data di scadenza;

i) le precauzioni particolari di conservazione se necessarie, nonché eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione del prodotto inutilizzato o di materiali di scarto;

l) le indicazioni di cui all'art. 6 comma 2, se necessarie;

m) la dicitura «per uso veterinario».

2. Alle indicazioni del comma 1, lettera *b)* si applicano le disposizioni dell'allegato I, parte prima, punto *A*.

3. Quando si tratta di fiale, le indicazioni di cui al comma 1 devono figurare sulle confezioni esterne; sui recipienti sono invece necessarie soltanto le seguenti indicazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario;

b) quantità dei principi attivi;

c) via di somministrazione;

d) numero del lotto di fabbricazione;

e) data di scadenza;

f) dicitura «per uso veterinario».

4. Per quanto riguarda i piccoli recipienti, diversi dalle fiale, che contengono una sola dose di impiego e sui quali è impossibile far figurare le indicazioni di cui al comma 3, le disposizioni dei commi 1 e 2 si applicano limitatamente alla confezione esterna.

5. In mancanza di confezione esterna, tutte le indicazioni devono figurare sul recipiente.

6. Le indicazioni prescritte devono essere riportate in lingua italiana.

Art. 28.

1. È obbligatoria, nella confezione di medicinali veterinari, l'inclusione di un foglietto illustrativo che deve contenere le informazioni relative al solo medicinale in questione ed essere redatto almeno in lingua italiana.

2. Nel foglietto illustrativo devono figurare almeno le seguenti indicazioni conformi alle informazioni e ai documenti forniti ai sensi dell'art. 4 e approvate dal Ministero della sanità:

a) nome e ragione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile dell'immissione in commercio e del fabbricante, se diverso;

b) denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità del medicinale veterinario e composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi;

c) indicazioni terapeutiche principali, controindicazioni ed effetti secondari, necessari per il corretto impiego del medicinale veterinario;

d) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta;

e) il tempo d'attesa, anche se nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti;

f) eventuali precauzioni particolari per la conservazione;

g) eventuali altre indicazioni fondamentali prescritte all'atto dell'autorizzazione;

h) eventuali precauzioni speciali da prendere per l'eliminazione del prodotto inutilizzato o di materiali di scarto.

3. Le indicazioni diverse da quelle prescritte debbono essere nettamente separate.

Art. 29.

1. In caso di inosservanza delle disposizioni del presente capo, il Ministro della sanità, previa intimazione all'interessato rimasta senza effetto, procede alla sospensione o alla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Ogni provvedimento adottato ai sensi del comma 1 deve avere una specifica motivazione; il provvedimento è notificato all'interessato con l'indicazione dei mezzi di ricorso contemplati dalla legislazione in vigore e del termine entro il quale il ricorso può essere presentato.

Art. 30.

1. Le disposizioni del presente capo fanno salve quelle concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo dei medicinali veterinari e la proprietà industriale.

Capo VII

DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI VETERINARI

Art. 31.

1. Il commercio all'ingrosso di medicinali veterinari è subordinato al possesso di autorizzazione rilasciata dal Ministero della sanità entro novanta giorni dalla data di ricezione della richiesta.

2. Ai fini del presente decreto, si considera commercio all'ingrosso l'esercizio professionale dell'attività di acquisto, vendita, importazione, esportazione e comunque alla transazione commerciale avente per oggetto medicinali veterinari, a fini di lucro o meno.

3. Ai fini del presente decreto non si considera commercio all'ingrosso:

a) la fornitura da parte di un fabbricante di medicinali veterinari che egli stesso ha prodotto;

b) le forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di farmacisti in farmacia;

c) le forniture occasionali di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da una farmacia ad un'altra.

4. Per ottenere l'autorizzazione di cui al comma 1, il richiedente deve disporre di personale con competenze tecniche e di locali e attrezzature idonei e sufficienti rispondenti alle prescrizioni previste dalle vigenti disposizioni per la corretta conservazione.

5. Il titolare dell'autorizzazione deve conservare per almeno tre anni un registro che contenga per ogni transazione in entrata od in uscita almeno le seguenti informazioni:

a) data;

b) identificazione precisa del medicinale veterinario;

c) numero del lotto di fabbricazione, data di scadenza;

d) quantità ricevuta o fornita;

e) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario.

6. Almeno una volta all'anno l'unità sanitaria locale provvede ad eseguire un'ispezione per accertare la regolarità della tenuta del registro.

Art. 32.

1. La vendita al dettaglio di medicinali veterinari è effettuata soltanto da farmacisti in farmacia dietro presentazione di ricetta.

2. In deroga al comma 1 e a condizione che la vendita avvenga sotto la responsabilità di persona abilitata all'esercizio della professione di farmacista e su presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile, il Ministro della sanità può autorizzare grossisti e fabbricanti di medicinali veterinari prefabbricati e premiscele per alimenti medicamentosi a vendere direttamente ai titolari degli impianti di cui all'art. 34; le primiscele possono essere vendute direttamente solo ai titolari di impianti di allevamento che ne facciano richiesta al Ministero della sanità documentando la possibilità di compiere le successive necessarie operazioni di miscelazione atte a garantire l'idonea omogeneità del prodotto finito da utilizzarsi per le esclusive necessità dell'azienda.

3. Fatte salve disposizioni più restrittive, la vendita di premiscele medicate, medicinali veterinari prefabbricati, medicinali veterinari ad azione immunologica, nonché di specialità medicinali contenenti chemioterapici, antibiotici, antiparassitari, corticosteroidi, antinfiammatori e sostanze psicotrope, prescritti per la terapia di animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, è effettuata soltanto dietro presentazione di ricetta medica veterinaria non ripetibile in triplice copia delle quali, la prima viene conservata dal farmacista, la seconda viene da questi inviata alla unità sanitaria locale entro una settimana dalla vendita e la terza viene conservata dal titolare degli impianti di cui all'art. 34.

4. Fermi restando gli obblighi di registrazione, il farmacista deve conservare per almeno tre anni, la documentazione di cui risultino, per ogni transazione in entrata e in uscita, le seguenti informazioni:

a) data;

b) identificazione precisa del medicinale veterinario;

c) numero del lotto di fabbricazione;

d) quantità ricevuta o fornita;

e) nome ed indirizzo del fornitore o destinatario;

f) nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale nonché copia della ricetta nei casi di cui ai commi 2 e 3.

5. Almeno una volta all'anno la unità sanitaria locale effettua una ispezione per verificare la regolare tenuta della documentazione.

Art. 33.

1. I proprietari e i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti devono tenere un registro contenente, relativamente all'acquisto, alla detenzione o alla somministrazione di medicinali veterinari di cui all'art. 32, comma 3, almeno le seguenti indicazioni:

a) data;

b) identificazione del medicinale veterinario;

c) quantità;

d) nome e indirizzo del fornitore del medicinale;

e) identificazione degli animali sottoposti a trattamento;

f) data di inizio e fine del trattamento.

2. Il Ministro della sanità con proprio decreto può estendere l'obbligo della registrazione anche ad altri medicinali veterinari.

Art. 34.

1. Il titolare di impianti in cui vengono curati, allevati o custoditi professionalmente animali può essere autorizzato dalla unità sanitaria locale a tenere adeguate scorte di medicinali veterinari, purché né sia responsabile un medico veterinario che le custodisce in idonei locali chiusi, tenendo anche apposito registro di carico e scarico da conservarsi per almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione.

2. Almeno una volta all'anno l'unità sanitaria locale effettua un'ispezione per verificare la regolare tenuta del registro.

Art. 35.

1. I medici veterinari possono munirsi di scorte indispensabili di medicinali veterinari per gli interventi professionali urgenti da eseguire fuori dall'ambulatorio, purché tengano apposito registro di carico e scarico da conservarsi almeno tre anni dalla data dell'ultima registrazione.

Capo VIII

SOSTANZE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE

Art. 36.

1. È vietato somministrare agli animali sostanze farmacologicamente attive, se non attraverso medicinali veterinari autorizzati.

2. È vietato detenere le sostanze di cui al comma 1 senza autorizzazione del Ministero della sanità, che tiene apposito registro dei fabbricanti e dei grossisti autorizzati.

3. Le sostanze di cui al comma 1 possono essere cedute soltanto tra fabbricanti e grossisti autorizzati; a tali fini si considera fabbricante anche il farmacista che effettua preparazioni galeniche in farmacia.

4. I produttori e i distributori autorizzati di cui al comma 3, registrano in modo particolareggiato tutte le transanzioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e conservano i registri per almeno tre anni dall'ultima registrazione per le ispezioni del Ministero della sanità.

5. Alla fabbricazione delle sostanze di cui al comma 1 si applicano le disposizioni del presente decreto concernenti la fabbricazione dei medicinali veterinari.

Capo IX

NORME FINALI E TRANSITORIE

Art. 37.

1. Le autorizzazioni alla fabbricazione e alla immissione in commercio di premiscele medicate, già concesse a tempo indeterminato, hanno validità fino il 31 dicembre 1996, se la domanda di rinnovo secondo le procedure previste nel presente decreto è presentata entro il 31 dicembre 1994.

2. Le autorizzazioni alla fabbricazione e alla immissione in commercio delle specialità medicinali già registrate hanno validità fino al 31 dicembre 1993, se la domanda di rinnovo secondo le procedure previste nel presente decreto è presentata entro il 31 settembre 1992.

3. Con decreto del Ministro della sanità da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana è approvato il modello di ricetta medico veterinaria.

Capo X

SANZIONE

Art. 38.

1. Si applica la pena dell'arresto da tre mesi a due anni, o la pena dell'ammenda da lire 10 milioni a lire 100 milioni nei casi di difetto di autorizzazione previsti dagli articoli 3, commi 1 e 3; 6, comma 1 e comma 8, quanto alla modifica del medicinale veterinario; 7, commi 1, 2 e 3; 9, comma 2; 20; 22; 31, comma 1; 32, comma 2; 34, comma 1; 36, commi 1, 2 e 3, 37, comma 1.

2. Si applica la pena dell'arresto da sei mesi a due anni e dell'ammenda di lire 50 milioni a lire 100 milioni a chi non osserva il provvedimento del Ministro della sanità di cui all'art. 21.

3. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 5 milioni a lire 30 milioni nei casi di inosservanza delle prescrizioni imposte con i provvedimenti autorizzatori previsti nel presente decreto.

4. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 3 milioni a lire 18 milioni al medico veterinario il quale non osserva gli obblighi stabiliti dall'art. 3, commi 5 e 6; l'obbligo di custodia di cui all'art. 34, comma 1 ovvero si munisca di scorte di medicinali veterinari in misura eccedente il limite di cui all'art. 35 nonché al farmacista, il quale violi gli obblighi di cui agli articoli 3, comma 4 e 32, comma 1, 3 e 4.

5. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 60 milioni al fabbricante che non osservi gli obblighi previsti dagli articoli 11, comma 1, lettere *a)* ed *e)*; 13, comma 1 nonché alla persona qualificata che non osservi gli obblighi di vigilanza di cui all'art. 14, comma 1, lettere *a)* e *b)*.

6. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 5 milioni a lire 30 milioni ai medici veterinari ed altri professionisti interessati che non ottemperano al disposto dell'art. 23.

7. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 10 milioni a lire 60 milioni per la violazione dell'obbligo previsto dall'art. 26, comma 1 e da lire 15 milioni a lire 90 milioni per violazione dell'obbligo previsto dall'art. 19, comma 1.

8. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 5 milioni a lire 30 milioni in caso di inosservanza degli obblighi prevista dagli articoli 27 e 28.

9. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 4 milioni a lire 24 milioni per inosservanza degli obblighi di registrazione previsti dagli articoli 3, comma 7; 11, comma 2; 14, comma 4; 31, comma 5; 33, comma 1; 35; 36, comma 4.

10. Si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da lire 3 milioni a lire 18 milioni per inosservanza degli obblighi previsti dall'art. 3, comma 8.

11. Le disposizioni di cui ai commi 1 e 2 si applicano ove il fatto non costituisca più grave reato.

12. Le disposizioni di cui ai commi da 3 a 10 si applicano ove il fatto non costituisca reato.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 27 gennaio 1992

COSSIGA

ANDREOTTI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

ROMITA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE MICHELIS, *Ministro degli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

CARLI, *Ministro del tesoro*

GORIA, *Ministro dell'agricoltura e delle foreste*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

RUBERTI, *Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica*

Visto, *il Guardasigilli:* MARTELLI

ALLEGATO I

PARTE PRIMA

PROVE ANALITICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) DEI MEDICINALI VETERINARI

A. Composizione qualitativa e quantitativa dei componenti.

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione a norma dell'art. 4, comma 1, lettera *C* del presente decreto devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni, fornendo tutte le giustificazioni necessarie in caso di modifiche rispetto a dette prescrizioni per motivi connessi con i progressi della scienza.

1. Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale si intende la designazione o la descrizione:

a) del principio o dei principi attivi;

b) del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, gli antiagglutinanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i fluidi propellenti, eccetera;

c) dei costituenti della forma farmaceutica destinati ad essere ingeriti o, in generale, somministrati all'animale.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura.

2. Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale, fatta salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'art. 4, comma 1, lettera *c)*, del presente decreto si deve intendere quanto segue:

a) per i prodotti elencati nella farmacopea europea o, in mancanza di essa, nella Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

b) per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune, o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine ed il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

c) per le sostanze coloranti, la designazione mediante il numero «E» loro attribuito dalle disposizioni comunitarie.

3. Per indicare la composizione quantitativa di tutti i componenti del medicinale si deve precisare, secondo la forma farmaceutica, per i principi attivi il peso o il numero di unità internazionali mediante unità di dose o unità di peso o di volume e per i costituenti dell'eccipiente il peso o il volume di ciascuno di essi, tenendo conto delle precisazioni indicate al paragrafo *B*.

Dette indicazioni vanno integrate:

a) per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, col peso di ciascun principio attivo contenuto nel numero di gocce corrispondente alla dose raccomandata;

b) per gli sciroppi, per le emulsioni, per i granulati e per le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misura determinata, col peso di ciascun principio attivo per unità di misura.

I principi attivi allo stato di composti o di derivati sono designati quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola (ad esempio, nel caso del palmitato di cloramfenicolo devono essere precisati il peso corrispondente dell'estere e del cloramfenicolo).

Le unità biologiche di prodotti non chimicamente definiti, per le quali non esiste una sufficiente documentazione bibliografica, devono essere espresse in maniera tale da informare, senza possibilità di equivoci, circa l'attività della sostanza, ad esempio descrivendo l'effetto fisiologico sul quale si fonda il metodo di dosaggio.

4. Si deve fornire una spiegazione per quanto concerne la scelta della composizione dei costituenti e del recipiente, e corredarla con dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. Descrizione del metodo di preparazione

La descrizione sommaria del metodo di preparazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'art. 4, comma 1, lettera *d)*, del presente decreto, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

1) un indicazione delle varie fasi della fabbricazione che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica non abbiano potuto dar luogo ad alterazione dei componenti;

2) in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;

3) la formula effettiva di fabbricazione con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo, qualora la forma farmaceutica lo esiga; sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione;

4) l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono stati effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove nel corso della fabbricazione, qualora queste ultime, in base agli altri elementi della documentazione, appaiano necessarie per il controllo di qualità del medicinale;

5) studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto.

C. Controllo delle materie prime

Ai fini dell'applicazione del presente paragrafo, per «materie prime» si debbono intendere tutti i componenti del medicinale e, se necessario, il recipiente, quali sono citati al paragrafo *A*; punto 1.

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* e *l)*, del presente decreto, comprendono in particolare i risultati delle prove che si riferiscono al controllo di qualità di tutti gli ingredienti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della farmacopea europea è, obbligatoria per tutti i prodotti che figurano nella farmacopea stessa.

Per gli altri prodotti è imposto, ai fini della fabbricazione, il rispetto della farmacopea nazionale. La conformità dei componenti alle prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea nazionale è sufficiente per l'applicazione dell'art. 4, comma 1, lettera *i)*, del presente decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Tuttavia, se una materia prima iscritta nella farmacopea europea o nella farmacopea nazionale è stata preparata secondo un metodo che può lasciare impurità non menzionate nella monografia di detta farmacopea, tali impurità devono essere segnalate con l'indicazione del tasso massimo ammesso e deve essere proposto un metodo di ricerca appropriato.

Il riferimento ad una qualsiasi farmacopea dei Paesi terzi può essere autorizzato se la sostanza non è descritta nè nella farmacopea europea, nè nella farmacopea nazionale: in tal caso viene presentata la monografia utilizzata, accompagnata all'occorrenza da una traduzione eseguita sotto la responsabilità del richiedente e legalmente autenticata.

In ogni caso le sostanze coloranti devono soddisfare ai requisiti fissati dalle disposizioni comunitarie in materia.

Le prove correnti da effettare su ciascuna partita di materia prima debbono essere dichiarate nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Esse debbono consentire di provare che ciascuna partita di materia prima soddisfa ai requisiti di qualità della monografia della farmacopea di cui trattasi.

Qualora la specificazione di una monografia della farmacopea europea o della farmacopea nazionale sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, le autorità competenti possono esigere dal responsabile dell'immissione in commercio specificazioni più appropriate.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono essere oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati al paragrafo *A*, punto 2, verrà integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;

b) la descrizione della sostanza redatta in una forma analoga a quella utilizzata per la voce descrittiva della farmacopea europea, deve essere corredata da tutti i dati esplicativi necessari e specialmente da quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata da un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;

c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete quali sono state applicate in occasione della messa a punto del medicinale e in prove che devono essere effettuate usualmente;

d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili e in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o alterare i risultati analitici;

e) la tecnica o le tecniche di dosaggio vengono descritte in maniera particolareggiata, affinché sia possibile riprodurle in sede di controllo, su richiesta delle competenti autorità; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, con eventuale schema di appoggio; all'occorrenza, la formula dei reattivi di laboratorio deve essere integrata dall'indicazione del metodo di preparazione.

La precisione del metodo, la sua accuratezza ed i limiti di accettazione dei risultati devono essere speficicati e, se necessario, motivati, tenendo conto delle possibilità e dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali costituenti dal caso dei prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo di dosaggio globale;

f) sono indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo di validità della materia prima.

D. Controlli durante la fabbricazione

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* e *l)*, della presente legge, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare le sostanze delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, una tecnica di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutti i principi attivi (o dei costituenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per i principi attivi).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di preparazione.

E. Controlli del prodotto finito

Le informazioni ed i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettere *i)* e *l)* della presente legge, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Caratteri generali delle diverse forme farmaceutiche

Alcuni controlli dei caratteri generali che possono essere effettuati nel corso della fabbricazione devono figurare obbligatoriamente fra le prove del prodotto finito.

A titolo indicativo e salvo eventuali prescrizioni della farmacopea europea o della farmacopea nazionale, i caratteri generali che devono essere verificati per le diverse forme farmaceutiche sono indicati al punto 5.

Tali controlli riguardano, ogni qualvolta necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove fisico-chimiche o microbiologiche, i caratteri organolettici, come limpidità, colore, sapore, i caratteri fisici, come densità, indice di rifrazione, eccetera. Per ciascuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, norme e limiti.

2. Identificazione e dosaggio del principio o dei principi attivi

La descrizione della tecnica analitica del prodotto finito deve indicare, con precisione sufficiente per renderli direttamente riproducibili, i procedimenti applicati per l'identificazione e per il dosaggio del principio o dei principi attivi ad un campione medio rappresentativo della partita di fabbricazione o ad un certo numero di unità di dosi considerate separatamente.

In ogni caso i procedimenti devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e fornire indicazioni e giustificazioni in merito tanto alla precisione, quanto all'accuratezza del metodo analitico e agli scarti massimi tollerabili.

In alcuni casi eccezionali, riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio dei principi attivi, numerosi o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che uno o più principi attivi non siano dosati nel prodotto finito, all'espressa condizione che questi dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Questa tecnica semplificata deve essere allora integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle competenti autorità di far verificare la conformità alla formula del medicinale posto in commercio. Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione dell'attività biologica.

Quando dalle indicazioni fornite al paragrafo *B* risulta un notevole eccesso di dosaggio del principio attivo per la fabbricazione del medicinale, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito comprende, all'occorrenza; lo studio chimico ovvero tossico-farmacologico dell'alterazione subita da detta sostanza, con eventuale caratterizzazione o dosaggio dei prodotti di degradazione.

3. Identificazione e dosaggio dei costituenti dell'eccipiente

Devono essere obbligatoriamente sottoposti a una prova limite superiore i costituenti dell'eccipiente cui si applicano le norme in materia di sostanze tossiche o che sono usati come conservanti; si devono invece sottoporre a dosaggio quelli che possono influire sulle funzioni organiche.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare se sono ammessi in attuazione delle disposizioni comunitarie in materia.

Nella misura in cui ciò sia necessario, gli altri costituenti dell'eccipiente devono essere almeno oggetto di una caratterizzazione.

4. Prove di innocuità

Indipendentemente dalle prove tossico-farmacologiche, i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione per l'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità (tossicità anormale) o di tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati abitualmente per verificare la qualità del medicinale.

5. Caratteri generali che devono formare oggetto di verifica sistematica sui prodotti finiti secondo la forma farmaceutica.

Questi requisiti vengono citati a titolo indicativo e salvo prescrizioni della farmacopea europea e della farmacopea nazionale.

Compresse e pillole: colore, peso e scarti di peso unitario tollerati; se necessario, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione.

Compresse ricoperte: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione; peso delle compresse ricoperte; peso del nucleo e scarti di peso unitario tollerati.

Capsule e capsule gelatinose: colore, tempo di disgregazione con indicazione del metodo di determinazione; aspetto e peso del contenuto con scarti di peso unitario tollerati.

Preparazioni acido-resistenti (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, le indicazioni concernenti il tempo di resistenza ed il tempo di disgregazione alle condizioni di acidità variabili (a diversi pH), con indicazione del metodo di determinazione

Preparazioni con rivestimento protettivo speciale (compresse, capsule o capsule gelatinose, granuli): oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, verifica dell'efficacia del rivestimento per il raggiungimento del fine perseguito.

Preparazioni a liberazione graduale del principio attivo: oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, requisiti relativi alla liberazione graduale con indicazione del metodo di determinazione.

Cachets, bustine e sacchetti: natura e peso del contenuto e scarti di peso unitario tollerati.

Preparazioni iniettabili: colore, volume del contenuto e relative tolleranze; pH, limpidità dei soluti, dimensioni limite delle particelle per le sospensioni; controllo della sterilità con descrizione del metodo e, se necessaria, prova di aspirogenicità, con descrizione del metodo.

Fiale con contenuto solido: quantitativo di medicinale per fiala e limiti di variazione di peso ammessi; prove e requisiti di sterilità.

Fiale per somministrazione orale: colore, aspetto, volume del contenuto e relative tolleranze.

Pomate, crema, eccetera: colore e consistenza; peso e relative tolleranze; natura del contenitore; controllo microbiologico in determinati casi.

Sospensioni: colore; quando vi sia formazione di un deposito, facilità di riportare in sospensione il materiale depositato.

Emulsioni: colore, tipo, stabilità.

Supposte, candelette e preparazioni da introdurre nella cavità uterina: colore, peso e scarti di peso unitario tollerati; temperatura di fusione o tempo di disgregazione, con descrizione del medoto.

Aerosol: descrizione del recipiente e della valvola, con precisazioni circa il getto; dimensioni limite delle particelle se il prodotto è destinato all'inalazione.

Colliri, pomate oftalmiche, bagni oculari: colore; aspetto; controllo di sterilità con descrizione del metodo; eventualmente limpidità o dimensioni limite delle particelle per le sospensioni, determinazione del pH.

Sciroppi, soluzioni, eccetera: colore; aspetto.

Premiscele per alimenti medicamentosi: oltre ai requisiti peculiari a ciascuna forma farmaceutica, ogni utile indicazione sulle caratteristiche della premiscela che possono consentire la preparazione di un alimento medicamentoso sufficientemente omogeneo e stabile.

Prodotti per via intramuscolare: colore, consistenza; peso del contenuto e, per i prodotti presentati in dose unitaria iniettabile, peso utilizzabile con scarto tollerabile; controllo di sterilità; determinazione del pH.

F. Prove di stabilità

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettera *f)* ed *i)* del presente decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occore anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.

Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti tossici di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli, fornendo i metodi di caratterizzazione o di dosaggio.

Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto in condizioni normali o, eventualmente, in condizioni particolari di conservazione.

Uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente deve essere presentato in tutti i casi in cui si possa prevedere il rischio di una siffatta interazione e specialmente quando si tratti di preparati da iniettare o di aerosol per uso interno.

PARTE SECONDA

PROVE TOSSICOLOGICHE E FARMACOLOGICHE

La protezione dell'animale stesso, in quanto essere vivente, deve essere presa in considerazione; tuttavia si riconosce che per i medicinali veterinari una certa tossicità e un certo rischio per l'animale sono accettabili a condizione che tale tossicità non abbia conseguenze per l'uomo e quando il trattamento dell'animale è giustificato dall'effetto terapeutico e/o economico.

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettera *l)*, del presente decreto sono forniti in conformità delle prescrizioni dei seguenti capitoli I e II.

Le prove di sicurezza devono essere eseguite in conformità dei principi di buona pratica di laboratorio riconosciuti dal diritto comunitario nel settore delle prove di sostanze pericolose o, in mancanza di essi, dei principi raccomandati dall'Organizzazione di cooperazione e di sviluppo economico.

Capitolo I — *Esecuzione delle prove*

A. Introduzione

Le prove tossicologiche e farmacologiche debbono mettere in evidenza:

1) i limiti di tossicità del medicinale e i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni di impiego previste nell'animale, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;

2) le sue proprietà farmacologiche, in rapporto qualitativo e quantitativo con l'impiego prescritto per l'animale;

3) in quale misura e per quanto tempo dopo l'uso del suddetto medicinale nell'animale si trovano residui nei prodotti alimentari ottenuti dallo stesso animale, quali sono i loro eventuali effetti nefasti per l'uomo ed i loro inconvenienti per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano illustrati la possibilità di usare il prodotto in terapia e i rischi connessi con il suo uso.

B. Studio della tossicità

1. Tossicità per somministrazione unica

Per «prova di tossicità per somministrazione unica» si intende lo studio qualitativo e quantitativo dei fenomeni tossici che si possono riscontrare dopo somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni in cui dette sostanze sono presenti nel medicinale stesso.

Ogni qualvolta necessario, il prodotto nella sua forma farmaceutica sarà sottoposto ad una prova di tossicità acuta.

Le prove di tossicità per somministrazione unica devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di ceppo definito e, normalmente, per almeno due vie di somministrazione. Lo studio su due specie di mammiferi potrà essere sostituito con lo studio su una specie di mammifero ed una specie animale di altra classe, alla quale il medicinale è destinato. Una delle forme di somministrazione deve essere identica o simile a quella raccomandata per l'animale di destinazione e l'altra idonea ad assicurare l'assorbimento del prodotto. Lo studio deve essere effettuato su animali, maschi e femmine, in numero uguale fra loro.

Devono essere studiati tutti i sintomi osservati, comprese le reazioni locali. Il periodo di osservazione degli animali di laboratorio è fissato dal ricercatore e deve essere adeguato a mettere in luce i danni ai tessuti o agli organi, oppure il ritorno alla norma, senza peraltro esporre gli animali a sofferenze prolungate; la sua durata è generalmente di quattordici giorni e comunque non inferiore a sette giorni. Tanto gli animali che muoiono nel periodo di osservazione quanto gli animali sopravvissuti alla fine di esso sono sottoposti ad autopsia. Si deve procedere ad esami istopatologici su tutti gli organi che all'autopsia presentino alterazioni macroscopiche. Dagli animali utilizzati per lo studio si deve ricavare il massimo numero di informazioni. Le prove sulla tossicità per la somministrazione unica devono essere effettuate in modo da evidenziare, per quanto sia ragionevolmente possibile, i sintomi della tossicità acuta e le modalità della morte. Su specie adatte si deve effettuare una valutazione quantitativa della dose letale-approssimativa e cercare informazioni sulla relazione dose/effetto, senza che sia peraltro necessario un elevato grado di precisione.

Nel caso di associazioni di principi attivi, lo studio verrà eseguito in modo da accertare che vi siano o meno fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

2. Tossicità per somministrazione ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomo-patologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione di sostanze attive esaminate ed a stabilire le condizioni della comparsa di tali alterazioni in funzione della posologia.

In linea generale, è utile che venga eseguita almeno una prova, la cui durata dipende dalle condizioni di applicazione clinica e che serve a stabilire i limiti di innocuità sperimentale del prodotto esaminato durante la prova. Lo sperimentatore deve giustificare l'estensione e la durata della prova, nonché le dosi scelte.

Se tuttavia, tenendo conto soprattutto del modo di impiego del medicinale, lo sperimentatore responsabile riterrà opportuno non effettuare questa prova, esso sarà tenuto a fornire adeguata motivazione.

Le sperimentazioni per somministrazioni ripetute dovranno essere effettuate su due specie di mammiferi, una delle quali non deve appartenere all'ordine dei roditori. Lo studio di due specie di mammiferi può essere sostituito con lo studio su una specie di mammifero ed un'altra specie animale alla quale il medicinale è destinato. La scelta della via o delle vie di somministrazione dovrà tener conto di quelle stabilite per l'impiego terapeutico e delle possibilità di assorbimento. Le modalità ed il ritmo delle somministrazioni dovranno essere chiaramente indicati.

È utile che venga scelta la dose più alta in modo da far comparire effetti tossici, giacché così le dosi più piccole permetteranno di fissare il margine di tolleranza del nuovo prodotto nell'animale.

La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi esami istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata e allo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente legge, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel caso in cui l'esame della tossicità abbia messo in evidenza fenomeno di potenziamento o nuovi effetti tossici. A queste sostanze, conosciute ed esaminate secondo le presenti norme, sono equiparate quelle che si sono rilevate innocue, nel corso di un uso molto vasto in terapia umana o animale, da almeno tre anni e in seguito ad esami controllati.

3. Tolleranza nell'animale di destinazione

Questo studio deve essere effettuato in tutte le specie animali alle quali il medicinale è destinato. Esso ha l'obiettivo di realizzare, sulla specie o sulle specie animali alle quali il medicinale è destinato, prove di tolleranza locale e generale che fissano una dose tollerata con sufficiente larghezza così da stabilire un adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici d'intolleranza attraverso la via o le vie raccomandate, a condizione che sia possibile ottenere questo risultato aumentando la dose terapeutica. Il protocollo delle sperimentazioni deve contenere un massimo di precisazioni sugli effetti farmacologici attesi e sugli effetti collaterali indesiderabili: questi ultimi devono essere valutati tenendo conto dell'eventuale costo molto elevato degli animali da esperimento.

Il medicinale viene somministrato attraverso le vie idonee a mettere in evidenza gli effetti farmacologici ricercati.

Qualora le prove debbano essere realizzate su animali il cui prezzo unitario è elevato, la sperimentazione può essere effettuata facendo uso del metodo sequenziale, descritto in appendice.

4. Tossicità fetale

Questo studio consiste nell'esame dei fenomeni tossici e abortivi osservabili nel prodotto del concepimento quando il medicinale esaminato è destinato ad essere somministrato alla femmina durante la gravidanza. Quando gli studi sperimentali realizzati nell'ambito degli effetti dei residui abbiano posto in evidenza segni di tossicità fetale o quando altre osservazioni, effettuate in ambito diverso da quello degli studi suddetti, diano luogo a dubbi in tal senso, potranno essere richieste prove da effettuarsi sull'animale di destinazione. Le prove in questione potranno essere effettuate nell'ambito delle prove cliniche.

5. Esame della funzione riproduttiva

Se dai risultati delle altre sperimentazioni effettuate emergono elementi atti a far sospettare alterazioni della fecondità maschile o femminile, o effetti nocivi per la prole, la funzione riproduttiva dovrà essere adeguatamente controllata.

Un eccipiente usato per la prima volta nel campo farmaceutico è considerato principio attivo.

C. Studio delle proprietà farmacologiche

1. Farmacodinamia

Per «farmacodinamia» si intende lo studio delle variazioni provocate dal medicinale nelle funzioni dell'organismo, siano esse normali o sperimentalmente alterate.

Tale studio deve essere condotto in base a due principi distinti.

In primo luogo si devono descrivere adeguatamente le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche raccomandate, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività ben nota. Se un prodotto viene presentato come dotato di un coefficiente terapeutico migliore, la differenza deve essere dimostrata in base ai limiti di fiducia.

In secondo luogo lo sperimentatore deve dare una caratterizzazione farmacologica generale della sostanza, tenendo in speciale considerazione la possibilità di effetti collaterali. In genere, è opportuno esplorare le principali funzioni, e questa esplorazione deve essere tanto più approfondita quanto più le dosi capaci di provocare gli effetti collaterali si avvicinano a quelle che determinano le azioni terapeutiche per le quali la sostanza viene proposta.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione del loro valore euristico. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche l'attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa degli effetti al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono derivare da premesse farmacologiche e da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione di medicinali deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano evidenziabili nell'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali. Quando in un'associazione entra una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

2. Farmacocinetica

Per «farmacocinetica» si intende la sorte che le sostanze subiscono nell'organismo. La farmacocinetica comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, della biotrasformazione (o metabolismo) e dell'eliminazione.

Lo studio di queste diverse fasi potrà essere effettuato con metodi fisici, chimici o biologici, nonché mediante la rilevazione dell'attività farmacodinamica stessa del medicinale.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione sono necessarie per i prodotti chemioterapici (antibiotici, eccetera) e per quei farmaci il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici, nonché in tutti quei casi in cui le indicazioni ottenute sono indispensabili per la loro applicazione nell'animale o per la conoscenza dei residui nei prodotti alimentari.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già note e studiate secondo le disposizioni della presente legge le indagini farmacocinetiche non sono richieste qualora le prove tossicologiche e gli esami clinici lo giustifichino. A queste sostanze già conosciute ed esaminate secondo le presenti norme sono equiparate quelle che, usate ampiamente per almeno tre anni in terapia umana o animale, o in seguito ad esami controllati, sono apparse efficaci e non dannose.

D. Studio dei residui

Ai fini dell'applicazione della presente legge, per «residui» si intendono tutti i principi attivi o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è stato somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati, nonché di determinare eventualmente a quali condizioni e in quale entità i residui compaiono; inoltre, quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere un pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni normali d'impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

1. Determinazione dei residui

La determinazione dei residui viene effettuata soprattutto tenendo conto dei risultati degli esami farmacocinetici. A periodi variabili dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati. I risultati debbono essere verificati per quanto possibile, se ciò ha un valore pratico, almeno mediante sondaggio su animali malati per i quali il medicinale in questione è stato raccomandato.

È indispensabile proporre modalità di controllo applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di determinare con certezza, nei prodotti commestibili di origine animale, concentrazioni di residui tali da suscitare preoccupazioni per quanto riguarda la loro conseguenza sulla salute dell'uomo.

2. Studio degli effetti

a) Tossicità dei residui dopo somministrazione per via orale

Lo studio della tossicità dei residui dopo somministrazione per via orale viene effettuato con metodi diversi a seconda che si tratti di un medicinale eliminato senza trasformazione oppure di un medicinale metabolizzato. Nel primo caso, si può agire direttamente sul medicinale, nel secondo caso, sarà necessario agire anche sui principali metaboliti che si trovano soprattutto nei prodotti alimentari. Se questi ultimi non possono essere isolati o sintetizzati, lo studio della tossicità deve essere effettuato in un altro modo; per esempio, si può ricorrere allo studio della «tossicità di sostituzione».

Le sperimentazioni devono essere effettuate per via orale su due specie di mammiferi, una delle quali non deve appartenere all'ordine dei roditori. La durata abituale è di 3-6 mesi. Se si lavora direttamente col medicinale o con un metabolita, le dosi devono essere fissate tenendo conto dei residui effettivamente presenti e scelte in modo che la dose più elevata provochi possibilmente effetti nocivi, mentre le dosi più piccole consentiranno di stabilire il margine di tolleranza nell'animale. Se si fa ricorso allo studio della «tossicità di sostituzione», la gradazione delle dosi verso l'alto viene limitata dalla quantità dei residui effettivamente presenti.

La valutazione degli effetti tossici si basa sull'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specialmente quelle relative agli organi emuntori, nonché in base di reperti autoptici corredati dei relativi esami istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale studiata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.

b) Altri effetti dei residui dopo somministrazione per via orale

Gli effetti dei residui sulle funzioni riproduttive devono essere controllati sui roditori di entrambi i sessi.

Sperimentazioni atte a rivelare fenomeni cancerogeni sono indispensabili:

1) per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con i composti riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni;

2) per la sostanza che, nel corso dello studio di tossicità per somministrazioni ripetute, hanno provocato manifestazioni sospette;

3) quando i risultati dello studio degli effetti mutageni fanno temere un effetto carcinogeno.

Sperimentazioni atte a rilevare effetti teratogenici sono indispensabili:

1) per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con prodotti già riconosciuti teratogenici;

2) per le sostanze che, nel corso dello studio degli effetti sulle funzioni riproduttive, hanno provocato manifestazioni sospette;

3) per le molecole nuove la cui struttura chimica non presenta analogia con i prodotti noti.

Lo studio degli effetti teratogenici deve essere effettuato su almeno due specie di animali: il coniglio (di razza sensibile a sostanze riconosciute dotate di tossicità fetale) ed il ratto o il topo (di cui deve essere precisato il ceppo). Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, momento della somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) verranno determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati devono raggiungere.

È inoltre necessario effettuare uno studio degli effetti mutageni mediante una prova appropriata (per esempio, il test di Ames) per la valutazione dei rischi.

È auspicabile lo studio del fenomeno di allergia.

c) Inconvenienti per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari

In taluni casi, possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di determinare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

3. Deroghe

Lo studio degli effetti dei residui conformemente alle lettere *a*), *b* e *c*) non è necessario se si è stabilito che il medicinale viene eliminato rapidamente e completamente, oppure se viene somministrato soltanto occasionalmente. In questi casi, il periodo di attesa sarà fissato in funzione delle informazioni disponibili, in modo che non sia da temere alcun pericolo per i consumatori dei prodotti alimentari.

E. Medicinali ad uso topico

Nei casi in cui un medicinale sia destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento nell'animale di destinazione. Se si è dimostrato che l'assorbimento è trascurabile, si possono eliminare le prove di tossicità fetale ed il controllo della funzione riproduttiva di cui ai punti 2, 4 e 5 del paragrafo *B*.

Se il medicinale viene assorbito in quantità significativa dal punto di vista residuologico o da quello farmacodinamico (concentrazione) o se è da prevedere, alle condizioni di utilizzazione previste, un'assunzione orale del medicinale da parte dell'animale, il medicinale deve essere studiato conformemente alle prescrizioni dei paragrafi *B*, *C* e *D*.

Comunque le prove di tolleranza locale dopo applicazioni ripetute devono essere effettuate e comportare esami istologici. Quando un medicinale che non viene assorbito può passare in un prodotto alimentare proveniente dall'animale trattato (stiloidi per capezzoli, eccetera), è necessario effettuare ogni volta la ricerca dei residui conformemente al paragrafo *D*.

F. Resistenza

Quando si tratti di medicinali (in particolare di antimicrobici) utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive degli animali, occorre fornire i dati relativi all'apparizione di organismi resistenti.

Capitolo II - *Presentazione delle informazioni e dei documenti*

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle sperimentazioni tossicologiche e farmacologiche deve comprendere:

a) una introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;

b) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove di cui ai paragrafi precedenti o la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali) della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF) o trasdizionali;

c) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli, e tutti i valori originali forniti in modo da permettere una valutazione critica dei risultati stessi indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo ed esemplificativo, i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico che riproduca tracciati chemiografici, microfotografie, eccetera;

d) una valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e la variabilità;

e) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusione sulle proprietà tossicologiche e farmacologiche del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e di destinazione e sui suoi eventuali effetti secondari, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;

f) dati che indichino se le sostanze contenute nel medicinale sono usate come farmaci in medicina umana; in tal caso è opportuno riferire tutti gli effetti constatati (ivi compresi quelli collaterali) per l'uomo e la loro causa, quando possono aver rilevanza per la valutazione del medicinale veterinario, se del caso alla luce dei risultati di prove o di documenti bibliografici; quando le sostanze contenute nel medicinale non sono o non sono più usate come farmaci in medicina umana, è opportuno indicarne i motivi;

g) una descrizione dettagliata od una discussione approfondita dei risultati dello studio sull'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari, o la valutazione dei pericoli che essi presentano per l'uomo. È opportuno prendere in considerazione tutti gli elementi che possono avere importanza soprattutto tenendo conto delle abitudini alimentari e del tasso di contaminazione in sostanze estranee che provengono dall'ambiente.

Questa descrizione deve portare, per ciascuna applicazione raccomandata, alla formulazione di proposte in merito ai periodi di attesa che, tenendo conto di un adeguato margine di sicurezza, devono essere fissati in maniera che non resti più alcun residuo nei prodotti alimentari o, se ciò è impossibile, in modo che ogni rischio per l'uomo sia eliminato attraverso l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale: dose senza effetto nell'animale, dose giornaliera accettabile (DGA), margine di sicurezza 1:100 oppure < / > 1:100 secondo i dati disponibili, eccetera;

h) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto ed i consigli relativi agli effetti collaterali e sulle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;

i) un riassunto ed indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE TERZA

PROVE CLINICHE

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'art. 4, comma 1, lettera *l)*, del presente decreto, sono forniti in conformità delle disposizioni dei seguenti capitoli I e II.

Capitolo I - *Esecuzione delle prove*

Le prove cliniche si prefiggono di mettere in evidenza o di verificare l'effetto terapeutico del medicinale, di precisarne le indicazioni per specie, età, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali e la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.

Le prove cliniche devono essere precedute da prove tossicologiche e farmacologiche sufficienti, effettuate secondo le disposizioni della presente legge e, quando sono realizzabili, da prove effettuate di preferenza sulla specie o sulle specie animali alle quali il medicinale è destinato. Lo sperimentatore deve prendere conoscenza delle conclusioni di queste prove preliminari.

Nella misura del possibile, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove controllate): se ciò si giustifica economicamente, è opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un «placebo», quanto con un'assenza di trattamento e o con quello di un medicinale già applicato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi, quanto negativi.

Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri convenzionali (questionario mediante apposizione di crocette, eccetera).

Capitolo II - *Informazioni e documenti*

Le informazioni fornite sulle prove cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva.

1. Cartelle cliniche

Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati dei quali si dispone sono presentati con la seguente suddivisione:

a) nome, indirizzo, funzione, qualifica universitaria dello sperimentatore;

b) luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;

c) per i trattamenti individuali e, se vengono realizzati, per i trattamenti collettivi, identificazione completa degli animali che formano oggetto della prova, cioè nome e numero di matricola, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso (per le femmine precisare lo stato di gestazione, di allattamento, l'epoca della disposizione delle uova, eccetera);

d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la quantità degli additivi eventualmente contenuti negli alimenti;

e) anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;

f) diagnosi e mezzi usati per effettuarle;

g) sintomi e gravità della malattia, se possibile secondo i criteri usuali (questionario mediante apposizione di crocette, eccetera);

h) posologia del medicinale, modalità di somministrazione, frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, eccetera);

i) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

l) tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello sottoposto alla prova, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente, e, in quest'ultimo caso, tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;

m) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati, nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la messa in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non è sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;

n) tutte le informazioni relative agli effetti collaterali constatati, nocivi e non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa a effetto;

o) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio, resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella fecondità);

p) conclusione su ogni caso particolare o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.

In caso di mancanza di uno o più degli elementi di cui ai punti da *a)* a *p)*, deve essere presentata una dichiarazione che giustifichi questa mancanza.

Quando, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico per i seguenti motivi:

a) le indicazioni prospettate per i medicinali in questione si presentano così raramente che il richiedente non può ragionevolmente essere tenuto a fornire i dati completi;

b) lo stadio di avanzamento della scienza non consente di fornire le informazioni complete.

L'autorizzazione per l'immissione in commercio può essere rilasciata con le seguenti riserve:

a) il medicinale di cui trattasi deve poter essere dispensato unicamente su prescrizione veterinaria o, se del caso, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;

b) il foglietto illustrativo e ogni dato devono richiamare l'attenzione del veterinario sul fatto che, sotto taluni aspetti espressamente indicati, non esistono ancora dati sufficienti sul medicinale in questione.

Il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le diposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dal giorno della trasmissione della documentazione all'autorità competente.

2. Sommario e conclusioni

Le osservazioni cliniche devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare, quanto segue:

a) il numero di animali trattati individualmente e collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;

b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;

c) per gli animali di controllo precisare:

se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

se hanno ricevuto un «placebo»;

se hanno ricevuto un medicinale a effetto noto;

d) la frequenza degli effetti collaterali constatati;

e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile degli animali (per esempio: resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella fecondità) quando un medicinale è destinato ad essere impiegato su animali il cui rendimento ha importanza;

f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolari a causa della loro età, del loro modo di stabulazione o di alimentazione, della loro destinazione o soggetti nei quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;

g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e la variabilità.

Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla innocuità alle condizioni normali di impiego, sulla efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni,

alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

APPENDICE

METODO SEQUENZIALE

Questo metodo consiste nel calcolare una dose teorica non mortale per l'animale considerato, in base a dosi farmacologicamente attive determinate nelle prove sperimentali del medicinale e tenendo conto delle dosi massime tollerate, osservate in occasione dello studio di tossicita per somministrazione unica, conformemente al punto 1 del paragrafo *B*. Questa dose viene quindi somministrata ad un animale che dovrà essere attentamente osservato per ricavarne il massimo numero possibile di dati sugli effetti del medicinale. Se l'animale non manifesta sintomi di intolleranza, l'esperienza viene ripetuta su un altro animale con una dose più forte, il cui livello viene lasciato alla discrezione del ricercatore. Se l'animale sopporta bene questa nuova dose, l'esperimento viene continuato con una nuova dose più forte. Lo scatenarsi, a un dato momento, di sintomi di tossicità lascia dedurre l'entità della dose che non deve essere superata. Se l'animale muore, la prova viene ripetuta con una dose inferiore e così via. In ogni caso, dovrà essere determinata una posologia unica che consenta di ottenere un effetto farmacologico favorevole senza essere nociva per l'animale.

92G0160

DECRETO LEGISLATIVO 27 gennaio 1992, n. **120**.

Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Visto l'art. 66 della legge 29 dicembre 1990, n. 428, recante delega al Governo per l'attuazione delle direttive 88/320/CEE del Consiglio del 9 giugno 1988 e 90/18/CEE della Commissione del 18 dicembre 1989, in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio;

Visto, altresì, l'art. 2 della legge 29 dicembre 1990, n. 428;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 4 dicembre 1991;

Acquisiti i pareri delle competenti Commissioni parlamentari della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 gennaio 1992;

Sulla proposta del Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie, di concerto con i Ministri degli affari esteri, di grazia e giustizia, del tesoro e della sanità;

EMANA

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

Campo di applicazione

1. Il presente decreto concerne l'adozione e l'applicazione dei principi delle buone pratiche di laboratorio (BPL) nonché l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni alle quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio, anche denominate studi, per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalla regolamentazione e volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti chimici inclusi i cosmetici, i prodotti chimici per l'industria i prodotti medicinali, gli additivi alimentari ed i condiuvanti tecnologici, gli additivi per la mangimistica, gli antiparassitari, i solventi e gli aromatizzanti usati nell'industria alimentare, i costituenti di materiali e gli oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti.

2. Il presente decreto non riguarda né l'interpretazione né la valutazione dei risultati sperimentali.

3. Le definizioni dei termini relativi all'organizzazione di un centro di saggio e degli studi effettuati sono riportate nell'allegato I.

Art. 2.

Principi di buone pratiche di laboratorio

1. Per assicurare la qualita dei dati prodotti, i centri di saggio che effettuano le ricerche di cui all'art. 1 sono tenuti ad applicare i principi di buone pratiche di laboratorio di cui all'allegato II.

Art. 3.

Adempimenti dei centri di saggio

1. I centri di saggio che effettuano una o più ricerche di cui al comma 1 dell'art. 1, secondo i principi di buone pratiche di laboratorio di cui all'art. 2, ne danno comunicazione al Ministero della sanità precisando il tipo di prove e le categorie di prodotti chimici.

2. La comunicazione di cui al comma 1 va corredata della documentazione utili a stabilire l'idoneità del centro di saggio stesso ad eseguire le ricerche oggetto della comunicazione.

3. I centri di saggio informano tempestivamente il Ministero della sanità delle variazioni significative relative ai dati forniti nella comunicazione di cui ai commi 1 e 2.

Art. 4.

Verifica dell'applicazione dei principi di buone pratiche di laboratorio

1. La conformità dei centri di saggio, di cui all'art. 3, ai principi di buone pratiche di laboratorio, viene verificata mediante ispezione dei centri stessi e revisioni di specifici studi secondo gli orientamenti descritti nell'allegato III.

2. Le ispezioni e le revisioni di studi, di cui al comma 1, sono effettuate da ispettori scelti fra funzionari del Ministero della sanità, dall'Istituto superiore di sanità, ed eventualmente esperti di altre amministrazioni pubbliche, inseriti nella lista nazionale approvata con decreto del Ministro della sanità.

Art. 5.

Certificazione di conformità

1. Qualora gli accertamenti effettuati diano esito positivo il Ministero della sanità provvede a certificare che il centro di saggio opera conformemente ai principi di buone pratiche di laboratorio per le prove comunicate dallo stesso ai sensi dell'art. 3, secondo la formula: «certificazione di conformità alle buone pratiche di laboratorio ai sensi della direttiva 88/320/CEE il .... (data)»

2. Qualora dagli accertamenti effettuati risulti che il centro di saggio non opera nel rispetto dei principi di buone pratiche di laboratorio, il Ministero della sanità dà comunicazione al centro interessato delle carenze riscontrate perché siano eliminate e propone ulteriori accertamenti; qualora tali accertamenti confermino i primi, il centro non viene iscritto o viene cancellato dall'elenco nazionale di cui al comma 5 dell'art. 9.

Art. 6.

Riservatezza

1. Le informazioni delicate sotto il profilo commerciale nonché le altre informazioni riservate alle quali si ha accesso nell'attività di verifica sono comunicate, se necessario, solo alla Commissione delle Comunità europee, alle autorità nazionali competenti ed alle autorità specificamente responsabili delle buone pratiche di laboratorio nonché all'organismo che finanzia un centro di saggio o una ricerca, direttamente interessato a una data ispezione o verifica.

2. Non sono considerati riservati i nomi dei laboratori sottoposti ad ispezione né la loro conformità alle buone pratiche di laboratorio, né le date alle quali le ispezioni di laboratorio o le verifiche degli studi hanno avuto luogo.

Art. 7.

Coordinamento delle attività di buone pratiche di laboratorio

1. Il Ministro della sanità, attraverso l'attività coordinata, dei propri Uffici, relativa alle buone pratiche di laboratorio provvede a:

a) formare e tenere l'elenco generale di cui al comma 1 dell'art. 9;

b) curare l'elaborazione e l'attuazione del programma di cui all'art. 8;

c) curare gli atti relativi alla predisposizione della lista nazionale degli ispettori di buone pratiche di laboratorio di cui al comma 2 dell'art. 4;

d) predisporre la relazione annuale di cui al comma 1 dell'art. 9.

Art. 8.

Programma nazionale di conformità alle buone pratiche di laboratorio

1. Il programma di cui all'art. 7, lettera *b)*, è inteso ad accertare che i centri di saggio di cui al comma 1 dell'art. 3 applicano i principi di buone pratiche di laboratorio e possono garantire un'adeguata qualità dei dati ottenuti.

2. Il programma di cui al comma 1 comprende in linea generale:

a) il controllo di tutti i centri di saggio, almeno ogni due anni; tale controllo comprende un'ispezione generale del centro di saggio ed una revisione anche limitata di uno studio in corso o terminato;

b) speciali ispezioni o revisioni di studi anche su richiesta delle autorità competenti di altri Stati o della Commissione delle Comunità europee.

Art. 9.

Informazione alla Commissione delle Comunità europee

1. Il Ministero della sanità trasmette, entro il 31 marzo di ogni anno, alla Commissione delle Comunità europee la relazione di cui all'art. 7 relativa all'applicazione delle buone pratiche di laboratorio in Italia. Tale relazione contiene:

a) l'elenco dei centri di saggio ispezionati nell'anno precedente la data dell'ispezione e le conclusioni della stessa;

b) l'elenco dei centri di saggio di cui all'art. 12.

2. Il Ministero della sanità, qualora ritenga che un centro di saggio, incluso nell'elenco di cui al comma 1, non rispetti le buone pratiche di laboratorio in modo tale da compromettere l'integrità o l'autenticità delle ricerche da esso svolte, informa immediatamente la Commissione delle Comunità europee.

3. Il Ministero della sanità, qualora abbia motivo sufficiente di ritenere che un centro di saggio, sito in un altro Stato membro e che asserisca di eseguire le buone pratiche di laboratorio, non abbia invece svolto una prova conformemente a dette buone pratiche di laboratorio, richiede ulteriori informazioni a tale Stato membro e, in particolare, che venga eseguita una verifica della ricerca, eventualmente associata ad una nuova ispezione.

4. Nel caso in cui gli Stati membri interessati non raggiungano un accordo, essi ne informano gli altri Stati membri e la Commissione delle Comunità europee fornendo i motivi della loro decisione.

5. Il Ministero della sanità pubblica l'elenco dei centri di saggio certificati ai sensi dell'art. 5 nonché di quelli di cui all'art. 12.

Art. 10.

Aggiornamento degli allegati

1. Il Ministro della sanità, in attuazione di direttive comunitarie, provvede, con proprio decreto, alla modifica degli allegati del presente decreto.

Art. 11.

Spese relative ai sopralluoghi e alle verifiche dei centri di saggio

1. Le spese relative alle prestazioni fornite dal Ministero della sanità per le verifiche e le certificazioni di cui agli articoli 4 e 5 sono a carico dei centri di saggio secondo le tariffe e le modalità stabilite con decreto del Ministro della sanità.

Art. 12.

Norma transitoria

1. I centri di saggio che alla data di entrata in vigore del presente decreto risultano autorizzati ai sensi dell'art. 6 del decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1981, n. 927, o riconosciuti idonei dal Ministero della sanità ai sensi del decreto ministeriale 26 giugno 1986 sono considerati centri di saggio certificati ai sensi dell'art. 5.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 27 gennaio 1992

COSSIGA

ANDREOTTI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

ROMITA, *Ministro per il coordinamento delle politiche comunitarie*

DE MICHELIS, *Ministro per gli affari esteri*

MARTELLI, *Ministro di grazia e giustizia*

CARLI, *Ministro del tesoro*

DE LORENZO, *Ministro della sanità*

Visto *il Guardasigilli:* MARTELLI

ALLEGATO I

DEFINIZIONE DEI TERMINI

A. BUONA PRATICA DI LABORATORIO

1) La buona pratica di laboratorio riguarda il processo di organizzazione e le condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e resi noti.

B. TERMINI RELATIVI ALL'ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO DI SAGGIO

1) Per *centro di saggio* si intende le persone, i locali e le unità operative necessarie per effettuare lo studio.

2) Il *Direttore dello studio* è la persona responsabile della conduzione generale dello studio.

3) Il *programma per assicurare la qualità* è un sistema di controllo interno destinato ad accertare che lo studio si svolge in conformità con i principi di laboratorio.

4) I *metodi operativi standard* (MOS) sono metodi scritti che descrivono il modo in cui vanno eseguiti alcune prove o alcuni lavori correnti di laboratorio, che normalmente non sono specificati in dettaglio nei programmi degli studi o nelle linee guida dei saggi.

5) Il *committente* è la persona/le persone o l'ente che commissiona lo studo e/o ne sostiene i costi.

C. TERMINI RELATIVI ALLO STUDIO

1) Lo *studio* (ovvero verifiche di laboratorio) consiste in un esperimento o in una serie di esperimenti in cui in una sostanza in esame viene studiata allo scopo di ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza per la salute umana e per l'ambiente.

2) Il *programma di studio* è un documento nel quale vengono definite le modalità dello studio.

3) Il *metodo di saggio* è una descrizione codificata dal principio e dalle procedure sulle quali si basa il saggio.

4) Per *sistemi di saggio* si intende qualunque sistema animale, vegetale, microbico, cellulare, subcellulare, chimico o fisico, ovvero qualunque loro combinazione, utilizzato in uno studio.

5) Per *dati grezzi* si intendono tutti i resoconti e i documenti originali di laboratorio o le loro copie conformi che siano il risultato delle osservazioni e delle operazioni realizzate nell'ambito di uno studio.

6) Per *reperto* si intende qualunque materiale tratto da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.

D. TERMINI RELATIVI ALLA SOSTANZA IN ESAME

1) Per *sostanza in esame* si intende una sostanza chimica o una miscela di sostanze messa allo studio.

2) Per *sostanza di riferimento (sostanza di controllo)* si intende qualunque sostanza chimica diversa dalla sostanza in esame e utilizzata a fine di confronto con la sostanza in esame.

3) Per *lotto* si intende una quantità determinata o una partita di sostanza in esame o di riferimento prodotta in un ciclo di fabbricazione definito in modo che si possa ritenere che essa presenti un carattere uniforme.

4) Per *veicolo* si intende qualunque agente di cui ci si serva per mescolare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento allo scopo di facilitarne la somministrazione al sistema di saggio.

5) Per *campione* si intende una qualsiasi quantità della sostanza in esame o di riferimento.

6) *Principi BPL:* I principi di buona prassi di laboratorio, compatibili con i principi dell'OCSE relativi alle buone prassi di laboratorio così come sono adottati nell'art. 1 della direttiva 87/18/CEE.

7) *Controllo di conformità BPL:* Ispezione periodica dei laboratori e/o revisione degli studi per verificarne la conformità con i principi BPL.

8) *Programma di conformità BPL (nazionale):* Il progetto particolare creato da un paese membro per controllare la conformità BPL nei laboratori esistenti, mediante ispezioni e revisioni.

9) *Organismo di controllo BPL (nazionale):* un organismo gestionale istituito in un paese membro con la responsabilità di controllare la conformità BPL dei laboratori situati nel suo territorio e svolgere altre funzioni connesse con la BPL a livello nazionale. È chiaro inoltre che in ogni Stato membro può essere istituito più di un organismo siffatto.

10) *Ispezioni di laboratorio:* un esame in loco delle procedure e prassi adottate negli impianti di prova per valutarne il grado di conformità con i principi BPL. Durante le ispezioni vengono esaminate le strutture gestionali e le procedure operative dei laboratori, vengono interrogati i membri più importanti del personale tecnico, vengono valutate e analizzate le qualità e l'integrità dei dati forniti dall'impianto.

11) *Revisioni di studi:* un confronto dei dati grezzi della relativa documentazione con la relazione provvisoria o definitiva, onde determinare se tali dati sono stati riprodotti accuratamente, accertate se le prove sono state svolte in conformità con il programma di studio e le procedure operative normalizzate, ottenere informazioni supplementari non contenute nella relazione, stabilire se le prassi sono state impiegate nell'elaborazione di dati che ne infirmerebbero la validità.

12) *Ispettore:* una personae che svolge ispezioni di laboratorio per conto dell'organismo di controllo BPL (nazionale).

13) *Grado di conformità BPL:* il livello di conformità di un laboratorio con i principi BPL valutati dall'organismo di controllo BPL (nazionale).

14) *Ente responsabile* un organismo nazionale avente responabilità giuridica per gli aspetti del controllo dei prodotti chimici.

ALLEGATO II

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO (BPL)

1. CAMPO D'APPLICAZIONE

Lo scopo di questi principi di BPL consiste nel promuovere lo sviluppo di dati sperimentali di buona qualità.

Questi principi devono essere applicati alle sperimentazioni tossicologiche non cliniche effettuate per valutare la sicurezza di sostanze chimiche.

2. ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO E PERSONALE

A. *Responsabilità della direzione*

1) La direzione del centro di saggio deve provvedere affinché nel centro di saggio vengano rispettati i principi di buona pratica di laboratorio.

2) Essa deve almeno:

a) garantire che si disponga di personale qualificato e di impianti, attrezzature e materiali appropriati;

b) tenere un fascicolo con qualifiche, formazione, esperienza e descrizione delle mansioni di tutte le persone di livello professionale e tecnico;

c) garantire che il personale comprenda chiaramente i compiti che ha da svolgere e, se necessario, addestrarlo a detti compiti;

d) garantire che vengano prese precauzioni sanitarie e di sicurezza conformemente alle norme nazionali e/o internazionali;

e) garantire che vengano definiti e seguiti i metodi operativi standard appropriati;

f) garantire l'esistenza di un programma per assicurare la qualità unitariamente al personale ad esso specificatamente destinato;

g) se del caso, concordare il programma di studio con il committente;

h) garantire che le modifiche appoltate al programma di studio siano approvate e registrate;

i) conservare le copie di tutti i programmi di studio;

j) conservare uno schedario cronologico di tutti i metodi operativi standard;

k) garantire che si disponga di personale sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta di ogni studio;

l) prima dell'inizio di qualunque studio, designare come direttore dello studio una persona in possesso delle qualifiche, della formazione e dell'esperienza all'uopo richieste. Se è necessario sostituire il direttore di uno studio nel corso dello studio stesso, ciò dovrebbe essere registrato;

m) garantire che sia designata una persona come responsabile della gestione degli archivi.

B. *Responsbilità del direttore dello studio*

1) Il direttore dello studio è responsabile dell'esecuzione globale dello studio e della redazione della relazione pertinente.

2) Le responsabilità del diréttore dello studio deve includere, fra l'altro, i seguenti compiti:

a) acconsentire al programma di studio;

b) garantire che siano seguiti i procedimenti definiti nel programma di studio e che qualunque modifica sia autorizzata e registrata unitamente alle motivazioni;

c) garantire che tutti i dati prodotti siano interamente registrati ove possibile;

d) firmare e datare la relazione finale per indicare l'accettazione di responsabilità della validità dei dati e per confermare il rispetto dei principi relativi alla buona pratica di laboratorio;

e) garantire che alla fine dello studio, il programma di studio, la relazione finale i dati grezzi e il materiale di sostegno siano trasferiti negli archivi.

C. *Responsabilità del personale*

1) Il personale deve conformarsi alle norme di sicurezza del lavoro. Le sostanze chimiche dovrebbero essere manipolate con la necessaria cautela finché non siano stati determinati i pericoli che esse presentano.

2) Il personale deve prendere precauzioni igieniche per ridurre al minimo il rischio a cui è esposto e per assicurare l'integrità del sistema di saggio.

3) Il personale il cui stato di salute può probabilmente avere un effetto negativo sullo studio deve essere escluso da operazioni che possono influenzare lo studio.

3. PROGRAMMA PER ASSICURARE LA QUALITÀ

A. *Generalità*

1) Il centro di saggio deve avere un programma scritto per assicurare la qualità dei dati e garantire che gli studi eseguiti siano conformi ai principi di buona pratica di laboratorio.

2) Il programma per assicurare la qualità deve essere affidato ad una o più persone con una buona conoscenza dei metodi di saggio, designate dalla direzione del centro e direttamente responsabili di fronte ad essa.

3) La persona o le persone suddette non devono partecipare all'effettuazione dello studio sottoposto ad assicurazione della qualità.

4) La persona o le persone suddette devono comunicare per iscritto tutte le loro osservazioni direttamente alla direzione del centro e al direttore dello studio.

B. *Responsabilità del personale incaricato di assicurare la qualità*

1) Le responsabilità del personale incaricato di assicurare la qualità devono includere, fra l'altro, i seguenti compiti:

a) accertare che il programma di studio e i metodi operativi standard siano a disposizione del personale che esegue lo studio;

b) accertare mediante ispezioni periodiche al centro di saggio a/o verifica dello studio in corso, che siano seguiti il programma di studio e i metodi operativi standard. Di tali operazioni dovrebbe essere tenuta una registrazione;

c) informare immediatamente la direzione e il direttore dello studio di qualunque deviazione non autorizzata dal programma di studio e dai metodi operativi standard;

d) esaminare le relazioni finali per confermare che i metodi, i procedimenti e le osservazioni sono descritti esattamente e che i risultati indicati riflettono con precisione i dati grezzi dello studio;

e) redigere e firmare una dichiarazione, da inserire nella relazione finale, che precisi le date in cui sono state fatte le ispezioni e quelle in cui le osservazioni sono state riportate alla direzione del centro e al direttore dello studio.

4. Impianti

A. *Generalità*

1) Per dimensioni, costruzione ed ubicazione del centro di saggio deve rispondere alle esigenze dello studio, permettendo di ridurre al minimo gli inconvenienti che potrebbero alterare la validità dello studio stesso.

2) Il centro di saggio deve essere concepito in modo da permettere una sufficiente separazione delle diverse attività, per assicurare la corretta esecuzione di ogni studio.

B. *Impianti relativi al sistema di saggio*

1) Il centro di saggio deve evere un numero sufficiente di locali o di zone per garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e, se necessario, l'isolamento di singoli progetti concernenti sostanze in esame che sono o si sospetta che siano pericolose per gli esseri viventi.

2) Si deve disporre di impianti adeguati per il trattamento e il controllo delle malattie degli animali, per garantire che i sistemi di saggio non subiscano un grado di deterioramento inaccettabile.

3) Si deve disporre di aree di deposito sufficienti per forniture ed attrezzature. Le aree di deposito devono essere separate da quelle in cui si trovano i sistemi di saggio ed essere adeguatamente protette dal pericolo di infestazione e contaminazione. Si deve inoltre assicurare la refrigerazione delle derrate deperibili.

C. *Impianti per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento*

1) Per evitare contaminazioni o mescolanze, devono esservi locali per la ricezione e il deposito delle sostanze in esame e di riferimento distinti da quelli per mescolare le sostanze in esame con un veicolo.

2) Le aree di deposito per le sostanze in esame devono essere separate da quelle in cui trovano alloggio i sistemi di saggio e devono permettere il mantenimento della loro identità, concentrazione, purezza e stabilità ed assicurare un deposito sicuro delle sostanze pericolose.

D. *Archivi*

1) Devono essere previsti locali di archivio per il deposito e la consultazione di dati grezzi, relazioni, campioni e reperti.

E. *Eliminazione dei rifiuti*

1) La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti devono essere effettuate in modo da non mettere a repentaglio l'integrità degli studi in corso.

2) La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti prodotti nel corso dell'effettuazione degli studi devono essere effettuate in modo conforme alle prescrizioni regolamentari in materia. Ciò deve includere adeguati provvedimenti per la raccolta, il deposito, l'eliminazione, la decontaminazione, il trasporto nonché il mantenimento delle registrazioni relative alle attività suddette.

5. Apparecchiature, materiali e reagenti

A. *Apparecchiature*

1) Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati e per il controllo dei fattori ambientali pertinenti allo studio devono essere correttamente situate, essere di concezione adeguate e avere una capacità sufficiente.

2) Le apparecchiature utilizzate per uno studio devono essere periodicamente ispezionate, pulite, sottoposte a manutenzione e tarate conformemente ai metodi operativi standard. Di tali operazioni devono essere tenute registrazioni.

B. *Materiale*

1) Le apparecchiature e i materiali utilizzati negli studi non devono interferire con i sistemi di saggio.

C. *Reagenti*

1) I reagenti devono essere etichettati, come del caso, per indicarne l'origine, la natura, la concentrazione e la stabilità; tali informazioni devono comprendere anche la data di preparazione, la prima data di scadenza e istruzioni particolari per il deposito.

6. Sistemi di saggio

A. *Fisici/chimici*

1) Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati chimico/fisici devono essere opportunamente ubicate, essere di concezione adeguata ed avere una capacità sufficiente.

2) Sostanze di riferimento devono essere usate per garantire l'integrità dei sistemi di saggio chimico/fisici.

B. *Biologici*

1) Al fine di garantire la qualità dei dati, devono essere create e mantenute condizioni opportune per l'alloggio, la manipolazione e la cura degli animali, dei vegetali, dei sistemi microbici, e di altri sistemi cellulari e subcellulari.

2) Tali condizioni devono essere inoltre conformi alle prescrizioni pertinenti delle normative nazionali relative all'importazione, alla raccolta, alla cura e alla utilizzazione degli animali, piante, sistemi microbici e altri sistemi cellulari e subcellulari.

3) I sistemi di saggio animali e vegetali di recente acquisizione devono essere isolati finché non sia stato valutato il loro stato di salute. Se si osserva una mortalità o una morbilità anormale, il lotto non deve essere utilizzato negli studi e, se del caso, deve essere eliminato nel rispetto delle norme umanitarie.

4) Devono essere tenute registrazioni dell'origine, data e condizioni d'arrivo.

5) I sistemi di saggio animali, vegetali, microbici e cellulari devono essere acclimatati all'ambiente di prova per un periodo sufficiente prima dell'inizio dello studio.

6) Tutte le informazioni necessarie a una identificazione corretta dei sistemi di saggio devono figurare sui loro alloggi e contenitori.

7) Devono essere registrati la diagnosi e il trattamento di qualunque malattia manifestatasi prima o nel corso dello studio.

7. Sostanze in esame e di riferimento

A. *Ricezione, manipolazione, campionamento e deposito*

1) Devono essere tenute registrazioni in cui riportare la caratterizzazione della sostanza, la data di ricezione e i quantitativi ricevuti e utilizzati negli studi.

2) Devono essere adottati metodi di manipolazione, campionamento e deposito che assicurino per quanto possibile l'omogeneità e la stabilità e che impediscano contaminazioni o mescolanze.

3) Il contenitore o i contenitori di deposito devono recare informazioni per la identificazione, la prima data di scadenza e le istruzioni particolari per il deposito.

B. *Caratterizzazione*

1) Ogni sostanza in esame e di riferimento deve essere opportunamente identificata (ad esempio con un codice, con il numero CAS - (Numero del registro «Chemical Abstract» - o con il nome).

2) Per ogni studio si deve conoscere l'identità delle sostanze in esame o di riferimento, e in particolare il numero di lotto, la purezza, la composizione, la concentrazione, o altre caratteristiche che permettano di definire in modo appropriato ciascun lotto.

3) Per ogni studio si deve conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di deposito.

4) Per ogni studio si deve conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di saggio.

5) Se la sostanza in esame viene somministrata in un veicolo, si devono definire i metodi operativi standard per verificare l'omogeneità e la stabilità della sostanza in esame in tale veicolo.

6) Per gli studi in cui la durata del saggio della sostanza in esame è superiore a quattro settimane, deve essere conservato un campione di ciascun lotto della sostanza in esame per scopi di verifica, *a posteriori*, particolarmente della stabilità.

8. METODI OPERATIVI STANDARD

A. *Generalità*

1) Un centro di saggio deve avere metodi operativi standard scritti approvati dalla direzione, i quali mirano a garantire la qualità e l'integrità dei dati ottenuti nel corso dello studio.

2) Ciascuna sezione distinta dal laboratorio deve disporre prontamente dei metodi operativi standard relativi ai lavori che vi si svolgono. Testi, articoli e manuali pubblicati possono essere utilizzati come complementi a tali metodi operativi standard.

B. *Applicazione*

1) Si deve disporre di metodi operativi standard, fra le altre, anche per le categorie di attività di laboratorio qui sotto indicate. Le operazioni particolari menzionate sotto ciascuna rubrica valgono come esempio:

a) sostanze in esame e di riferimento. Ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionamento e deposito;

b) apparecchiature e reagenti. Utilizzazione, manutenzione, pulitura, taratura delle apparecchiature di misura dell'attrezzatura per il controllo ambientale; preparazione di reagenti;

c) mantenimento di registri, redazione di relazioni, deposito e consultazione. Codificazione di studi, raccolta di dati, redazione di relazioni, sistemi di elencazione, trattamento dei dati, compreso l'impiego di sistemi di elaborazione elettronica dei dati;

d) sistemi di saggio (se del caso):

1) preparazione del locale e condizioni ambientali per il sistema di saggio;

2) metodi di recezione, trasferimento, corretta collocazione, caratterizzazione, identificazione e mantenimento del sistema di saggio;

3) preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e alla fine dello studio;

4) manipolazione di individui del sistema di saggio trovati moribondi o morti nel corso dello studio;

5) raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, comprese la necropsia e l'istopatologia;

e) metodi per assicurare la qualità. Attività del personale incaricato di assicurare la qualità nel corso dell'esecuzione e della descrizione delle verifiche degli studi, delle ispezioni e degli esami delle relazioni finali dello studio;

f) precauzioni di igiene e sicurezza. Conformi alla normativa o alle linee guida nazionali e/o internazionali.

9. ESECUZIONE DELLO STUDIO

A. *Programma di studio*

1) Prima dell'inizio di ogni studio deve essere redatto un programma scritto dello stesso.

2) Il programma dello studio deve essere conservato come uno dei dati grezzi.

3) Tutti i cambiamenti, le modifiche o revisioni del programma dello studio, nella forma approvata dal direttore dello studio, compresa la (e) relativa (e) giustificazione (i), devono essere registrati, firmati e datati dal direttore dello studio, e conservati con il programma dello studio.

B. *Contenuto del programma dello studio*

Il programma di studio deve contenere, fra l'altro, le seguenti informazioni:

1) identificazione dello studio, delle sostanze in esame e di riferimento:

a) un titolo descrittivo;

b) una dichiarazione che esponga la natura e lo scopo dello studio;

c) l'identificazione della sostanza in esame con un codice o con il nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);

d) la sostanza di riferimento da utilizzare;

2) informazioni relative al committente e al centro di saggio:

a) nome e indirizzo del committente;

b) nome e indirizzo del centro di saggio;

c) nome e indirizzo del direttore dello studio;

3) date:

a) la data di approvazione del programma dello studio mediante firma del direttore dello studio e, se del caso, del committente e/o della direzione del centro di saggio;

b) le date proposte per l'inizio e il completamento dello studio;

4) metodi di saggio:

a) indicazione del metodo di saggio da utilizzare;

5) punti particolari (se del caso):

a) giustificazione della scelta del sistema di saggio;

b) caratterizzazione del sistema di saggio come specie, razza, varietà, origine, numero, gamma di peso, sesso, età ed altre informazioni pertinenti;

c) il metodo di somministrazione ed il motivo che ha condotto alla sua scelta;

d) i livelli di dose e/o le concentrazioni, la frequenza e la durata della somministrazione;

e) informazioni dettagliate sulla programmazione dell'esperimento, compresa una descrizione dello svolgimento coronologico dello studio, di tutti i metodi, i materiali e le condizioni, del tipo e della frequenza delle analisi, delle misurazioni, delle osservazioni e degli esami da eseguire;

6) registrazioni:

a) un elenco delle registrazioni da conservare.

C. *Esecuzione dello studio*

1) Ogni studio deve avere un contrassegno specifico. Tutti gli elementi relativi ad uno studio devono recare tale contrassegno.

2) Lo studio deve essere eseguito in conformità con il programma di studio.

3) Tutti i dati ottenuti durante l'esecuzione dello studio devono essere registrati direttamente, in modo rapido, preciso e leggibile dalla persona che rileva i dati. Tali registrazioni devono essere firmate o parafate o datate.

4) Ogni modifica apportata ai dati grezzi deve essere effettuata in modo da non celare la versione precedente; si deve indicare la motivazione, se necessaria, della modifica e contrassegnarla con la data e la firma della persona che procede alla modifica stessa.

5) I dati prodotti direttamente come dati in ingresso al calcolatore devono essere identificati al momento della loro immissione dalla/e persona/e responsabile/i della loro registrazione diretta. Le correzioni devono essere registrate a parte, insieme con i motivi del cambiamento, con la data e il nome della persona che ha proceduto alla modifica.

10. REDAZIONE DELLA RELAZIONE SUI RISULTATI DELLO STUDIO

A. *Generalità*

1) Una relazione finale sullo studio deve essere preparata.

2) È raccomandata l'utilizzazione delle unità internazionali standard.

3) La relazione finale deve essere firmata e datata dal direttore dello studio.

4) Se nella relazione finale sono inserite relazioni dei ricercatori principali delle discipline cui si è fatto ricorso nello studio, dette relazioni devono essere da loro firmate e datate.

5) Le correzioni e le aggiunte apportate alla relazione finale devono presentarsi in forma di emendamento. Quest'ultimo deve precisare chiaramente il motivo delle correzioni o delle aggiunte e deve essere firmato e datato dal direttore dello studio e dal ricercatore principale di ciascuna disciplina in causa.

B. *Contenuto della relazione finale*

La relazione finale deve comprendere, fra le altre, le seguenti informazioni:

1) identificazione dello studio, delle sostanze in esame e di riferimento:

a) un titolo descrittivo;

b) l'identificazione della sostanza in esame con un codice o con il suo nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);

c) l'identificazione della sostanza di riferimento con il suo nome chimico;

d) la caratterizzazione della sostanza in esame, in particolare, purezza, stabilità ed omogeneità;

2) informazioni relative al centro di saggio:

a) nome e indirizzo;

b) nome del direttore dello studio;

c) nome di altri membri principali del personale che hanno fornito relazioni di cui si è tenuto conto nella relazione finale;

3) date:

a) data di inizio e completamento dello studio;

4) dichiarazione:

a) una dichiarazione sull'assicurazione di qualità che certifichi le date in cui sono state effettuate le ispezioni e le date in cui sono state comunicate osservazioni alla direzione del centro e al direttore dello studio;

5) descrizione dei materiali e dei metodi di saggio:

a) descrizione dei metodi e dei materiali utilizzati;

b) indicazione del metodo di saggio utilizzato;

6) risultati:

a) un riassunto dei risultati;

b) tutte le informazioni e i dati richiesti nel programma di studio;

c) una esposizione dei risultati comprendente i calcoli e i metodi statistici;

d) una valutazione e discussione dei risultati e, se del caso, le conclusioni;

7) deposito:

a) il luogo in cui debbono essere depositati tutti i campioni, i reperti i dati grezzi e la relazione finale.

11. DEPOSITO E CONSERVAZIONE DEI REGISTRI E DEI MATERIALI

A. *Deposito e consultazione*

1) Gli archivi devono essere pianificati ed attrezzati per la sistemazione e il deposito, in condizioni di sicurezza, di quanto segue:

a) i programmi di studio;

b) i dati grezzi;

c) le relazioni finali;

d) le relazioni sulle ispezioni dei laboratori e sulle verifiche degli studi effettuate conformemente al programma per assicurare la qualità;

e) campioni e reperti.

2) Il materiale conservato negli archivi deve essere catalogato in modo da facilitarne un deposito ordinato e la rapida consultazione.

3) Deve avere accesso agli archivi soltanto il personale autorizzato dalla direzione del centro. L'entrata e l'uscita del materiale dagli archivi devono essere debitamente registrate.

B. *Conservazione*

1) Il seguente materiale deve essere conservato per 10 anni:

a) il programma di studio i dati grezzi, i campioni, i reperti e la relazione finale su ciascuno studio;

b) i resoconti di tutte le ispezioni e di tutte le verifiche di studi effettuate come parte del programma per assicurare la qualità;

c) un riassunto delle modifiche, della formazione, dell'esperienza e delle descrizioni delle mansioni del personale;

d) i resoconti e le relazioni relative alla manutenzione e alla taratura delle apparecchiature;

e) il fascicolo cronologico dei metodi operativi standard.

2) I campioni e i reperti devono essere conservati soltanto finché la qualità della preparazione ne consente una valutazione.

3) Se un centro di saggio o un centro di archiviazione a contratto cessa la sua attività senza avere successori legali, l'archivio deve passare agli archivi del(i) committente(i) dello studio (degli studi).

ALLEGATO III

ORIENTAMENTI PER LO SVOLGIMENTO DI ISPEZIONI DI LABORATORIO E REVISIONI DI STUDI

1. INTRODUZIONE

L'obiettivo del presente allegato è di fornire orientamenti per lo svolgimento di ispezioni di laboratorio e di revisioni di studi che sarebbero riconosciute da tutti i paesi membri dell'OCSE. Esso si occupa principalmente delle ispezioni di laboratorio, un'attività che occupa gran parte del tempo degli ispettori BPL. Un'ispezione di laboratorio comprenderà normalmente una «revisione» limitata di studi nel corso di un'ispezione, ma altre revisioni devono essere svolte saltuariamente, su richiesta per esempio di un ente responsabile. Gli orientamenti generali per lo svolgimento di revisioni di studi si possono trovare alla fine del presente allegato.

Le ispezioni di laboratorio engono svolte per determinare il grado di conformità degli impianti di prova e degli studi di laboratorio con i principi BPL e per determinare l'integrità dei dati al fine di assicurare che i risultati siano di qualità adeguata per la valutazione e le decisioni degli enti responsabili. Dalle ispezioni di laboratorio scaturiscono relazioni che descrivono il grado di conformità di un impianto di prova con i principi BPL. Le ispezioni di laboratorio devono essere svolte su base regolare e continua per stabilire e mantenere una documentazione del grado di conformità BPL di un impianto di prova.

2. Ispezioni di laboratorio

Ispezioni per verificare la conformità con i principi BPL possono svolgersi in qualsiasi impianto di prova che fornisce dati sanitari o di sicurezza ambientale a fini normativi. Agli ispettori può essere richiesto di rivedere dati relativi alle proprietà fisiche, chimiche, tossicologiche o tossicologiche di una sostanza o preparato. In taluni casi gli ispettori possono richiedere l'assistenza di esperti di discipline particolari.

La grande varietà di impianti (in termini sia di struttura fisica che di struttura gestionale) assieme alla varietà dei tipi di studi esaminati dagli ispettori, sottolineano l'importanza del giudizio degli ispettori nel valutare il grado e l'entità della conformità con i principi BPL. Tuttavia, gli ispettori devono adottare un approccio coerente nel valutare se, nel caso di un particolare laboratorio o studio, è stato conseguito un opportuno livello di conformità con ciascun principio.

Nella sezione seguente si forniscono orientamenti sui vari aspetti dell'impianto di prova, compresa quelli relativi al personale e alle procedure che saranno esaminati dagli ispettori di laboratorio. Per ogni aspetto esiste una dichiarazione di finalità, nonché un elenco illustrativo dei temi specifici che devono essere presi in considerazione nel corso di un ispezione. Gli elenchi non hanno la pretesa di essere esaurienti e non devono essere considerati come tali.

Gli ispettori non devono occuparsi della necessità o degli obiettivi dello studio o dell'interpretazione dei relativi risultati sui rischi per la salute o per l'ambiente naturale. Questi aspetti sono di competenza degli organismi ai quali i dati vengono presentati a scopi normativi.

Le ispezioni di laboratorio e le revisioni di studi inevitabilmente perturbano la normale attività di un laboratorio.

Perciò gli ispettori devono svolgere il loro lavoro in maniera accuratamente programmata e, per quanto possibile, rispettare i desideri della direzione del laboratorio per quanto riguarda l'orario di visita a talune sezioni degli impianti.

Nello svolgere ispezioni di laboratorio e revisioni gli ispettori hanno accesso ad informazioni riservate e commercialmente importanti, le quali potranno essere comunicate soltanto al personale autorizzato. Le loro responsabilità in materia verranno fissate nell'ambito delle procedure nazionali di controllo di conformità BPL.

3. Procedure di ispezioni

A. *Ispezione preliminare*

Obiettivo: familiarizzare l'ispettore con l'impianto in questione per quanto riguarda la struttura gestionale, la struttura degli edifici e la gamma degli studi.

Prima di svolgere un'ispezione di laboratorio o revisione, gli ispettori devono familiarizzarsi con l'impianto esaminando tutte le informazioni disponibili su di esso. Esse possono comprendere relazioni su ispezioni precedenti, la struttura dell'impianto di prova, grafici organizzativi, relazioni di studi, rapporti e *curriculum vitae* del personale direttivo. tali documenti forniranno informazioni su:

1) tipo, dimensione e struttura dell'impianto;

2) gamma degli studi che possono essere esaminati durante l'ispezione;

3) struttura gestionale dell'impianto.

Gli ispettori devono, in particolare, annotare tutte le insufficienze rilevate in ispezioni precedenti. Qualora si tratti della prima ispezione di laboratorio si può effettuare una visita informativa preliminare.

I laboratori devono essere informati della data e dell'ora di arrivo dell'ispettore, dell'obiettivo della visita e della durata della stessa onde poter garantire la disponibilità del personale e della documentazione richiesti.

Qualora si vogliano esaminare particolari documenti o schedari, è consigliabile indicarli al laboratorio in anticipo affinché possano essere immediatamente disponibili durante l'ispezione di laboratorio.

B. *Riunione introduttiva*

Obiettivo: informare la direzione e il personale dell'impianto del motivo dell'ispezione di laboratorio o revisione dello studio e individuare i settori del laboratorio, lo studio (o studi) prescelto, i documenti e il personale richiesto.

I dettagli amministrativi e pratici, di un'ispezione di laboratorio o revisione devono essere discussi con la direzione dell'impianto all'inizio della visita. Durante la riunione introduttiva gli ispettori devono:

1) illustrare scopo ed obiettivo della visita;

2) descrivere la documentazione richiesta per l'ispezione del laboratorio, come gli elenchi degli studi in corso o completati, i programmi di studio, le procedure operative standard, le relazioni, ecc. L'accesso ai documenti o alle relative fotocopie deve essere convenuto in questa occasione;

3) chiarire o richiedere informazioni sulla struttura di gestione (organizzazione) e sul personale dell'impianto;

4) richiedere informazioni sullo svolgimento di studi oggetto del BPL parallelamente ad altri studi ai quali i principi BPL non sono applicabili;

5) determinare le parti dell'impianto che debbono essere visitate durante l'ispezione di laboratorio;

6) descrivere i documenti e i campioni richiesti per la revisione dello studio o degli studi in corso o completati.

Prima di continuare l'ispezione, è consigliabile che gli ispettori prendono contatto con l'unità di garanzia di qualità del laboratorio (GQ).

In generale, nell'ispezionare gli impianti si consiglia agli ispettori di farsi accompagnare da un membro dell'unità di garanzia di qualità dell'impianto.

Gli ispettori possono richiedere un ufficio per l'esame dei documenti e per le altre attività.

C. *Organizzazione e personale*

Obiettivo: determinare se l'impianto di prova dispone di personale qualificato, risorse di personale e servizi ausiliari sufficienti per la varietà e il numero degli studi svolti; se la struttura organizzativa è adeguata; se la direzione ha definito una politica di formazione e di vigilanza della sanità del personale, adeguata agli studi svolti nell'impianto.

La direzione deve mettere a disposizione taluni documenti, come per esempio:

1) piante dettagliate;

2) grafici della direzione dell'impianto e dell'organizzazione scientifica;

3) *curriculum vitae* del personale principale partecipante ai tipi di studi oggetto di revisione;

4) elenco (elenchi) degli studi in corso o completati con informazioni sul tipo di studio, le date di inizio e conclusione, il sistema di prova, le procedure amministrative e il nome del direttore dello studio;

5) eventuali politiche di addestramento del personale e di vigilanza sanitaria;

6) eventuale documentazione sull'addestramento del personale;

7) una guida delle procedure operative standard dell'impianto (POS);

8) POS specifiche sugli studi o procedure in via di ispezione o revisione;

9) elenco (elenchi) dei direttori di studio associati allo studio o studi in via di revisione.

In particolare, l'ispettore dovrebbe verificare:

10) gli elenchi degli studi in corso o completati per accertare il livello dell'attività svolto dal laboratorio;

11) l'identità e le qualifiche dei direttori degli studi, del capo dell'unità di garanzia di qualità e di tutto il personale principale;

12) l'esistenza di POS per tutti i settori importanti di prova.

D. *Programma di garanzia della qualità*

Obiettivo: determinare l'adeguatezza del meccanismo impiegato per assicurare la direzione che gli studi di laboratorio vengono svolti in conformità con i principi PBL.

Il capo dell'unità delle garanzie di qualità (GQ) deve dimostrare i sistemi e i metodi di ispezioni (GQ) e controllo degli studi, nonché il sistema adottato per registrare le osservazioni fatte durante il controllo GQ. Gli ispettori dovrebbero verificare:

1) le qualifiche del capo di GQ e di tutto il personale GQ;

2) il funzionamento dell'unità GQ indipendentemente dal personale partecipante agli studi;

3) come l'unità GQ programma e svolge le ispezioni, controlla le fasi critiche individuate in uno studio, quali risorse sono disponibili per le ispezioni GQ e le attività di controllo;

4) qualora gli studi siano tanto brevi da rendere impossibile un controllo di ciascuno di essi, esistono disposizioni per il controllo con campioni;

5) l'entità e la profondità del controllo GQ durante le fasi pratiche dello studio;

6) le procedure GQ di verifica della relazione finale onde assicurarne la conformità con i dati grezzi;

7) che la direzione riceve relazione dalle GQ sui problemi che potrebbero influire sulla qualità o sull'integrità dello studio;

8) le azioni svolte dalla GQ, nel caso di divergenze;

9) l'eventuale funzione della GQ, qualora studi o parti di essi siano svolti in laboratori su contratto;

10) la parte eventualmente svolta dalla GQ nell'esame, revisione e aggiornamento delle POS.

E. *Impianti*

Obiettivo: determinare se dimensioni, costruzione, progetto e ubicazione dell'impianto di prova sono conformi alle esigenze degli studi in corso.

L'ispettore deve verificare che:

1) il progetto permette un livello adeguato di separazione cosicché, per esempio, sostanze di prova, animali, diete, campioni patologici, ecc. di uno studio non possono essere confusi;

2) il controllo ambientale e le procedure di controllo esistono e funzionano adeguatamente in settori critici, come per esempio sale di sistemi di prova, per animali e altri sistemi biologici, zone di deposito delle sostanze di prova, zone riservate al laboratorio;

3) l'amministrazione generale è adatta ai vari impianti ed esistono eventualmente procedure di controllo dei parassiti.

F. *Sorveglianza, alloggiamento e custodia di sistemi biologici di prova*

Obiettivo: determinare se l'impianto di prova, impiegato per studi su animali o altri sistemi biologici di prova dispone di adeguate apparecchiature ausiliarie e delle condizioni di sorveglianza, alloggiamento e custodia per impedire eccessive sollecitazioni ed altri ostacoli, che potrebbero influire sul sistema di prova e quindi sulla qualità dei dati.

Un impianto di prova può svolgere studi che richiedono una varietà di specie zoologiche o botaniche, nonché sistemi microbici o altri sistemi cellulari o sub-cellulari. Il tipo di sistemi di prova impiegati determinerà gli aspetti relativi alla sorveglianza, alloggiamento o custodia che l'ispettore controllerà. In base alla sua esperienza l'ispettore, a seconda dei sistemi di prova, farà le seguenti verifiche:

1) gli impianti sono adatti ai sistemi di prova usata e alla esigenza di prova;

2) esistono disposizioni soddisfacenti per mettere in quarantena animali e piante introdotti nell'impianto;

3) esistono disposizioni per isolare gli animali (o altri elementi del sistema di prova, se necessario), di cui si sa o si sospetta che siano malati o portatori di malattia;

4) esistono adeguati controlli e documentazioni sulla sanità, comportamento o altri aspetti conformi al sistema di prova;

5) l'attrezzatura per conservare le condizioni ambientali richieste per ogni sistema di prova è adeguata, ben tenuta, efficace;

6) le gabbie per gli animali, le scansie, i serbatoi ed altri recipienti, nonché l'attrezzatura accessoria si trovano in buone condizioni di pulizia;

7) le analisi intese a verificare le condizioni ambientali e di sistemi di supporto sono effettuate secondo le prescrizioni;

8) esistono impianti per l'asporto e l'eliminazione di residui animali e di rifiuti dai sistemi di prova, i quali vengono fatti funzionare in modo da ridurre al minimo l'infestazione da vermi, gli odori, i pericoli di malattie e la contaminazione ambientale;

9) vengono messe a disposizione zone di deposito per il mangime animale o materiali equivalenti per tutti i sistemi di prova; tali zone non sono usate per il deposito di altri materiali come sostanze di prova, prodotti chimici per il controllo degli antiparassitari o disinfettanti, e sono separati dalle zone nelle quali sono alloggiati gli animali o vengono conservati altri sistemi biologici di prova;

10) il mangime e le lettiere sono protetti dal deterioramento dovuto alle avverse condizioni ambientali, ad infestazione o contaminazione.

G. *Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni*

Obiettivo: determinare l'adeguatezza dell'ubicazione del laboratorio e della capacità delle apparecchiature operative a soddisfare le esigenze delle prove svolte nell'impianto nonché l'idoneità dell'etichettatura, impiego e immagazzinamento dei materiali, reagenti e campioni.

L'ispettore verificherà che:

1) le apparecchiature sono pulite e in buone condizioni di funzionamento;

2) sono state conservate note in materia di funzionamento, manutenzione, standardizzazione e taratura delle apparecchiature;

3) materiali e reagenti chimici sono adeguatamente etichettati e immagazzinati a temperature adeguate e le date di scadenza sono rispettate; le etichette per i reagenti ne indicano origine, identità e concentrazione e/o altre informazioni pertinenti;

4) i campioni sono indentificati da sistema di prova, studio, natura e data di raccolta;

5) le apparecchiature e i materiali usati non interferiscono con i sistemi di prova.

H. *Sistemi di prova*

Obiettivo: verificare l'esistenza di procedure adeguate per il trattamento ed il controllo dei vari sistemi di prova richiesti dagli studi svolti dall'impianto, ad esempio, sistemi e fisici, sistemi cellulari e microbici, piante o animali.

I. *Sistemi fisici e chimici*

L'ispettore deve verificare che:

1) laddove richiesto dai programmi di studio, è stata determinata la stabilità delle sostanze di prova e di riferimento e sono state usate le sostanze di riferimento specificate nelle istruzioni;

2) esistono POS per le attività di laboratorio, e le loro disposizioni vengono osservate;

3) nei sistemi automatici, i dati riprodotti nei grafici, le tracce delle registrazioni o i tabulati dei calcolatori sono documentati come dati grezzi ed archiviati.

L. *Sistemi biologici di prova*

Tenendo conto degli aspetti di cui sopra in materia di sorveglianza, alloggiamento o custodia dei sistemi biologici di prova, l'ispettore deve verificare che:

1) i sistemi di prova corrispondono ai programmi di studio;

2) i sistemi di prova sono opportunamente individuati;

3) gli animali sono identificati opportunamente e, ove necessario, univocamente in tutto lo studio;

4) alloggiamento o custodia dei sistemi di prova sono adeguatamente individuati con tutte le informazioni necessarie;

5) esiste un'adeguata separazione fra gli studi svolti sulle stesse specie animali (o gli stessi sistemi biologici di prova), ma con diverse sostanze;

6) esiste un adeguata separazione fra specie animali (e altri sistemi biologici di prova) nello spazio e nel tempo;

7) l'ambiente del sistema biologico di prova corrisponde alle specificazioni del programma di studio o delle POS per aspetti quali la temperatura o i cicli chiaro/scuro;

8) la documentazione di ricevimento, manipolazione, alloggiamento o custodia, sorveglianza e valutazione sanitaria è adeguata ai sistemi biologici di prova;

9) si conservano annotazioni scritte di esami, quarantena, morbosità, mortalità, comportamento, diagnosi e trattamento di sistemi di prova per animali e piante o altri aspetti simili adatti a ciascun sistema biologico di prova;

10) esistono disposizioni per l'opportunità eliminazione dei sistemi di prova alla fine delle prove.

M. *Sostanze di prova e di riferimento*

Obiettivo: determinare se il laboratorio dispone di procedure intese ad assicurare che identità, potenza, quantità e composizione delle sostanze di prova e di riferimento sono conformi alle specifiche e ad accogliere e immagazzinare sostanze di prova e di riferimento.

L'Ispettore deve verificare che:

1) esistono procedure (POS) per documentare il ricevimento, nonché per il trattamento, la campionatura, l'impiego e l'immagazzinamento di sostanze di prova e di riferimento;

2) i contenitori delle sostanze di prove e di riferimento sono opportunamente etichettati;

3) le condizioni di immagazzinamento sono adatte a conservare la concentrazione, purezza e stabilità delle sostanze di prova e di riferimento;

4) esistono procedure (POS) per la determinazione di identità, purezza, composizione, stabilità e per la prevenzione della contaminazione delle sostanze di prova e di riferimento, laddove applicabili;

5) dei registri sono tenuti sulla composizione, le caratteristiche, la concentrazione e la stabilità delle sostanze di prova e di riferimento, laddove applicabili;

6) esistono procedure per la determinazione dell'omogeneità e della stabilità delle miscele contenenti sostanze di prova e di riferimento, laddove applicabili;

7) i recipienti contenenti miscele (o soluzioni) delle sostanze di prova e di riferimento sono etichettati; inoltre, si conservano annotazioni sull'omogeneità e stabilità del contenuto, laddove applicabili;

8) se la prova dura più di quattro settimane, campioni di ciascun gruppo di sostanze di prova e di riferimento sono stati presi per ragioni analitiche e vengono conservati per un tempo adeguato;

9) le procedure per la miscelazione delle sostanze sono intese ad evitare errori nella individuazione o contaminazione reciproca.

N. *Procedure operative standard*

Obiettivo: determinare se il laboratorio dispone di procedure operative standard scritte (POS) per tutti gli aspetti importanti delle operazioni di laboratorio, considerando che una delle più importanti tecniche di gestione per controllare le operazioni di laboratorio è l'impiego di POS scritte. Queste si riferiscono direttamente agli elementi di routine delle prove svolte in laboratorio.

L'ispettore deve verificare che:

1) ciascuna zona del laboratorio dispone di copie autorizzate immediatamente disponibili delle POS;

2) esistono procedure di revisione e aggiornamento delle POS;

3) qualsiasi modifica o cambiamento delle POS è stato autorizzato e datato;

4) si conservano schedari storici delle POS;

5) le POS sono disponibili, ma non necessariamente limitate alle seguenti attività per:

a) ricevimento, individuazione, etichettatura, manipolazione, campionatura, impiego e deposito di sostanze di prova e di riferimento;

b) manutenzione, pulitura, taratura delle apparecchiature di misurazione e delle apparecchiature di controllo ambientale;

c) preparazione dei reagenti e dosature;

d) registrazione, deposito e recupero di documentazioni e rapporti;

e) preparazione e controllo ambientale dei settori contenenti i sistemi di prova;

f) ricevimento, trasferimento, ubicazione, caratterizzazione, individuazione e sorveglianza dei sistemi di prova;

g) trattamento dei sistemi di prova prima, durante e dopo lo studio;

h) eliminazione dei sistema di prova;

i) impiego di preparati per il controllo dei parassiti e per la pulitura;

l) operazioni del programma di garanzia della qualità.

O. *Svolgimento dello studio*

Obiettivo: verificare l'esistenza di programmi scritti di studio e la conformità dei programmi e dello svolgimento dello studio con i principi BPL.

L'ispettore deve verificare che:

1) il programma di studio è stato firmato dal direttore dello studio;

2) tutte le modifiche al programma di studio sono state firmate e datate;

3) è stata annotata la data dell'approvazione del programma di studio da parte dello sponsor (laddove applicabile);

4) misure, osservazioni ed esami sono conformi con il programma di studio e con le relative POS;

5) i risultati di tali misure, osservazioni ed esami sono stati annotati direttamente, immediatamente, accuratamente e leggibilmente e sono stati firmati (o parafrati) e datati.

6) tutte le modifiche ai dati grezzi, compresi quelli memorizzati nei calcolatori, non cancellano le registrazioni precedenti, giustificano il mutamento e sono state firmate e datate;

7) sono stati individuati i dati prodotti o memorizzati da calcolatori e le procedure per proteggerli contro modifiche non autorizzate o contro perdite sono adeguate;

8) il software impiegato nello studio è affidabile, accurato e approvato;

9) tutti gli eventi imprevisti registrati nei dati grezzi sono stati esaminati e valutati;

10) i risultati presentati nei rapporti sullo studio (provvisori o finali) sono coerenti e completi e rispecchiano correttamente i dati grezzi.

P. *Relazione sul risultato dello studio*

Obiettivo determinare se le relazioni definitive sono redatte in conformità con i principi BPL.

Non appena disponibile la relazione definitiva, l'ispettore deve verificare che:

1) è firmata e datata dal direttore dello studio e da altri collaboratori scientifici importanti;

2) il direttore dello studio ha firmato una dichiarazione con la quale assume la responsabilità per la convalida dello studio e conferma lo svolgimento dello studio in conformità dei principi BPL;

3) una dichiarazione sulla garanzia di qualità è inclusa nella relazione, firmata e datata;

4) tutte le modifiche sono state apportate dal personale responsabile;

5) la relazione elenca l'ubicazione nello schedario di tutti i campioni, esemplari e dati grezzi.

Q. *Conservazione della documentazione*

Obiettivo: determinare se l'impianto ha fornito adeguate documentazioni e relazioni, e se sono state prese misure adeguate per una sicura conservazione della documentazione e dei materiali.

L'ispettore deve verificare:

1) le apparecchiature per la conservazione dei programmi di studio, dati grezzi, relazioni definitive, campioni esemplari;

2) la procedura di recupero dei materiali archiviati;

3) le procedure che limitano l'accesso agli archivi al personale autorizzato e l'esistenza di elenchi delle persone che hanno accesso a dati grezzi, diapositive, ecc.;

4) che si tiene un inventario dei materiali prelevati e restituiti agli archivi;

5) che si conservano documentazioni e materiali per il periodo richiesto e per un periodo adeguato, essi sono protetti da perdite o danni dovuti ad incendi, condizioni ambientali avverse, ecc.

4. REVISIONI DI STUDI

Le ispezioni di laboratorio devono fra l'altro comprendere le revisioni di studi (limitate). Si può trattare di brevi revisioni di studi in corso o completati. Quando revisioni specifiche di studi sono richieste dagli enti responsabili, lo svolgimento e l'analisi dello studio devono essere oggetto di un esame dettagliato. Data l'ampiezza dei tipi di studi considerati, è opportuno dare soltanto orientamenti generali, per cui gli ispettori e le altre persone incaricate di tali revisioni devono basarsi sulla propria esperienza per la natura e la portata degli esami. Il loro obiettivo deve essere la ricostruzione dello studio dalle POS, dai dati grezzi e da altro materiale d'archivio usato nel programma.

In taluni casi gli ispettori possono richiedere l'assistenza di altri esperti per svolgere un'efficace revisione dello studio, ad esempio, quando occorre esaminare sezioni di tessuti al microscopio.

Nell'effettuare la revisione di uno studio, l'ispettore deve:

1) rilevare i nomi, tipo di lavoro e dati sull'addestramento e sull'esperienza del personale prescelto per lo studio o gli studi, come il direttore dello studio ed i principali collaboratori scientifici;

2) verificare l'esistenza di personale sufficientemente addestrato nei settori relativi allo studio o gli studi svolti;

3) identificare le singole apparecchiature o attrezzature speciali usate nello studio ed esaminarne la taratura, la manutenzione e le condizioni;

4) esaminare la documentazione relativa alla stabilità delle sostanze di prova, analisi delle sostanze e dose di prova, analisi del mangime ecc.;

5) cercare di determinare, possibilmente con interviste dirette, i carichi di lavoro dei partecipanti allo studio per accertare se tali persone hanno avuto il tempo di svolgere i compiti specificati nel programma o rapporto di studio;

6) procurarsi copie di tutta la documentazione riguardante le procedure di controllo o costituenti parte integrante dello studio, compreso:

a) il programma di studio;

b) le POS in vigore al momento dello svolgimento dello studio;

c) libri mastri, note di laboratorio, schedari, schede di lavoro, tabulati dei dati memorizzati nel calcolatore, ecc.;

d) la relazione finale.

Negli studi con animali (roditori ed altri mammiferi) gli ispettori devono seguire una certa percentuale di animali dal loro arrivo al laboratorio fino all'autopsia. Essi devono rivolgere particolare attenzione alla documentazione relativa a:

7) peso del corpo dell'animale, assunzione di cibo, acqua, formulazione e somministrazione della dose, ecc.;

8) osservazioni cliniche e risultati dell'autopsia;

9) chimica clinica;

10) patologia.

5. COMPLETAMENTO DELL'ISPEZIONE O REVISIONE

Una volta completata l'ispezione del laboratorio o la revisione dello studio, l'ispettore deve essere in grado di discuterne i risultati con il personale dell'impianto di prova e dovrebbe preparare un rapporto scritto.

Una ispezione di laboratorio di un grande laboratorio può rilevare una serie di divergenze secondarie dai principi BPL ma, normalmente, esse non devono essere tanto gravi da influire sulla convalida degli studi ivi svolti. In tali casi l'ispettore deve riferire che il laboratorio funziona in conformità dei principi BPL e secondo i criteri stabiliti dall'organismo (nazionale) di controllo BPL.

Tuttavia, particolari delle insufficienze o errori rilevati devono essere comunicati al laboratorio, i cui preposti devono impegnarsi a porvi rimedio. L'ispettore può rivisitare il laboratorio dopo un certo periodo per verificare l'esecuzione degli interventi consigliati.

Qualora, durante una revisione dello studio o un'ispezione di laboratorio si rilevino gravi divergenze dai principi BPL, che potrebbero aver influito sull'esito dello studio o degli studi svolti nell'impianto, l'ispettore deve riferirne all'ente nazionale di controllo BPL. L'azione svolta da detto ente dipenderà dalla natura e dall'entità della mancata conformità e dalle disposizioni giuridiche e/o amministrative nell'ambito del programma di controllo della conformità BPL.

Dopo una revisione di studio svolto su richiesta dell'ente responsabile, deve essere preparata una relazione completa del risultato e inviata, via l'ente nazionale di controllo BPL, all'organismo interessato.

92G0161

FRANCESCO NIGRO, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(4651343) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE DEPOSITARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
Libreria PIROLA MAGGIOLI
di De Luca
Via A. Herio, 21

◇ **L'AQUILA**
Libreria UNIVERSITARIA
Piazza V. Rivera, 6

◇ **PESCARA**
Libreria COSTANTINI
Corso V. Emanuele, 146
Libreria dell'UNIVERSITÀ
di Lidia Cornacchia
Via Galilei, angolo via Gramsci

◇ **TERAMO**
Libreria IPOTESI
Via Oberdan, 9

BASILICATA

◇ **MATERA**
Cartolibreria
Eredi ditta MONTEMURRO NICOLA
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
Ed. Libr. PAGGI DORA ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
Libreria G. MAURO
Corso Mazzini, 89

◇ **COSENZA**
Libreria DOMUS
Via Monte Santo

◇ **PALMI (Reggio Calabria)**
Libreria BARONE PASQUALE
Via Roma, 31

◇ **REGGIO CALABRIA**
Libreria PIROLA MAGGIOLI
di Fiorelli E.
Via Buozzi, 23

◇ **SOVERATO (Catanzaro)**
Rivendita generi Monopolio
LEOPOLDO MICO
Corso Umberto, 144

CAMPANIA

◇ **ANGRI (Salerno)**
Libreria AMATO ANTONIO
Via dei Goti, 4

◇ **AVELLINO**
Libreria CESA
Via G. Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
Libreria MASONE NICOLA
Viale dei Rettori, 71

◇ **CASERTA**
Libreria CROCE
Piazza Dante

◇ **CAVA DEI TIRRENI (Salerno)**
Libreria RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **FORIO D'ISCHIA (Napoli)**
Libreria MATTERA

◇ **NOCERA INFERIORE (Salerno)**
Libreria CRISCUOLO
Traversa Nobile ang. via S. Matteo, 51

◇ **SALERNO**
Libreria ATHENA S.a.s.
Piazza S. Francesco, 66

EMILIA-ROMAGNA

◇ **ARGENTA (Ferrara)**
C.S.P. - Centro Servizi Polivalente S.r.l.
Via Matteotti, 36/B

◇ **FERRARA**
Libreria TADDEI
Corso Giovecca, 1

◇ **FORLÌ**
Libreria CAPPELLI
Corso della Repubblica, 54
Libreria MODERNA
Corso A. Diaz, 2/F

◇ **MODENA**
Libreria LA GOLIARDICA
Via Emilia Centro, 210

◇ **PARMA**
Libreria FIACCADORI
Via al Duomo

◇ **PIACENZA**
Tip. DEL MAINO
Via IV Novembre, 160

◇ **RAVENNA**
Libreria TARANTOLA
Via Matteotti, 37

◇ **REGGIO EMILIA**
Libreria MODERNA
Via Guido da Castello, 11/B

◇ **RIMINI (Forlì)**
Libreria DEL PROFESSIONISTA
di Giorgi Egidio
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
Libreria ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
Libreria MINERVA
Piazza XX Settembre

◇ **TRIESTE**
Libreria ITALO SVEVO
Corso Italia, 9/F
Libreria TERGESTE S.a.s.
Piazza della Borsa, 15

◇ **UDINE**
Cartolibreria UNIVERSITAS
Via Pracchiuso, 19
Libreria BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
Libreria TARANTOLA
Via V. Veneto, 20

LAZIO

◇ **APRILIA (Latina)**
Ed. BATTAGLIA GIORGIA
Via Mascagni

◇ **FROSINONE**
Cartolibreria LE MUSE
Via Marittima, 15

◇ **LATINA**
Libreria LA FORENSE
Via dello Statuto, 28/30

◇ **LAVINIO (Roma)**
Edicola di CIANFANELLI A. & C.
Piazza del Consorzio, 7

◇ **RIETI**
Libreria CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8

◇ **ROMA**
AGENZIA 3A
Via Aureliana, 59
Libreria DEI CONGRESSI
Viale Civiltà del Lavoro, 124
Ditta BRUNO E ROMANO SGUEGLIA
Via Santa Maria Maggiore, 121
Cartolibreria ONORATI AUGUSTO
Via Raffaele Garofalo, 33
Libreria GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Chiosco Pretura di Roma
Piazzale Clodio

◇ **SORA (Frosinone)**
Libreria DI MICCO UMBERTO
Via E. Zincone, 28

◇ **TIVOLI (Roma)**
Cartolibreria MANNELLI
di Rosarita Sabatini
Viale Mannelli, 10

◇ **TUSCANIA (Viterbo)**
Cartolibreria MANCINI DUILIO
Viale Trieste

◇ **VITERBO**
Libreria BENEDETTI
Palazzo Uffici Finanziari

LIGURIA

◇ **IMPERIA**
Libreria ORLICH
Via Amendola, 25

◇ **LA SPEZIA**
Libreria CENTRALE
Via Colli, 5

◇ **SAVONA**
Libreria IL LEGGIO
Via Montenotte, 36/R

LOMBARDIA

◇ **ARESE (Milano)**
Cartolibreria GRAN PARADISO
Via Valera, 23

◇ **BERGAMO**
Libreria LORENZELLI
Viale Papa Giovanni XXIII, 74

◇ **BRESCIA**
Libreria QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **COMO**
Libreria NANI
Via Cairoli, 14

◇ **CREMONA**
Libreria DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72

◇ **MANTOVA**
Libreria ADAMO DI PELLEGRINI
di M. Di Pellegrini e D. Ebbi S.n.c.
Corso Umberto I, 32

◇ **PAVIA**
GARZANTI Libreria internazionale
Palazzo Università
Libreria TICINUM
Corso Mazzini, 2/C

◇ **SONDRIO**
Libreria ALESSO
Via dei Caimi, 14

◇ **VARESE**
Libreria PONTIGGIA e C.
Corso Moro, 3

MARCHE

◇ **ANCONA**
Libreria FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5

◇ **ASCOLI PICENO**
Libreria MASSIMI
Corso V. Emanuele, 23
Libreria PROPERI
Corso Mazzini, 188

◇ **MACERATA**
Libreria MORICHETTA
Piazza Annessione, 1
Libreria TOMASSETTI
Corso della Repubblica, 11

◇ **PESARO**
LA TECNOGRAFICA
di Mattioli Giuseppe
Via Mameli, 80/82

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
DI.E.M. Libreria giuridica
c/o Palazzo di Giustizia
Viale Elena, 1

◇ **ISERNIA**
Libreria PATRIARCA
Corso Garibaldi, 115

PIEMONTE

◇ **ALESSANDRIA**
Libreria BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
Libreria BOFFI
Via dei Martiri, 31

◇ **ALBA (Cuneo)**
Casa Editrice ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ASTI**
Libreria BORELLI TRE RE
Corso Alfieri, 364

◇ **BIELLA (Vercelli)**
Libreria GIOVANNACCI
Via Italia, 6

◇ **CUNEO**
Casa Editrice ICAP
Piazza D. Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
Libreria POLICARO
Via Mille, 16

◇ **TORINO**
Casa Editrice ICAP
Via Monte di Pietà, 20
SO.CE.DI. S.r.l.
Via Roma, 80

◇ **VERCELLI**
Libreria LA LIBRERIA
Corso Libertà, 46

PUGLIA

◇ **ALTAMURA (Bari)**
JOLLY CART di Lorusso A. & C.
Corso V. Emanuele, 65

◇ **BARI**
Libreria FRANCO MILELLA
Viale della Repubblica, 16/B
Libreria LATERZA e LAVIOSA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
Libreria PIAZZO
Piazza Vittoria, 4

◇ **CORATO (Bari)**
Libreria GIUSEPPE GALISE
Piazza G. Matteotti, 9

◇ **FOGGIA**
Libreria PATIERNO
Portici Via Dante, 21

◇ **LECCE**
Libreria MILELLA
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA (Foggia)**
IL PAPIRO - Rivendita giornali
Corso Manfredi, 126

◇ **TARANTO**
Libreria FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **ALGHERO (Sassari)**
Libreria LOBRANO
Via Sassari, 65

◇ **CAGLIARI**
Libreria DESSI
Corso V. Emanuele, 30/32

◇ **NUORO**
Libreria DELLE PROFESSIONI
Via Manzoni, 45/47

◇ **ORISTANO**
Libreria SANNA GIUSEPPE
Via del Ricovero, 70

◇ **SASSARI**
MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 10

SICILIA

◇ **AGRIGENTO**
Libreria L'AZIENDA
Via Callicratide, 14/16

◇ **CALTANISSETTA**
Libreria SCIASCIA
Corso Umberto I, 36

◇ **CATANIA**
ENRICO ARLIA
Rappresentanze editoriali
Via V. Emanuele, 62
Libreria GARGIULO
Via F. Riso, 56/58
Libreria LA PAGLIA
Via Etnea, 393/395

◇ **ENNA**
Libreria BUSCEMI G. B.
Piazza V. Emanuele

◇ **FAVARA (Agrigento)**
Cartolibreria MILIOTO ANTONINO
Via Roma, 60

◇ **MESSINA**
Libreria PIROLA
Corso Cavour, 47

◇ **PALERMO**
Libreria FLACCOVIO DARIO
Via Ausonia, 70/74
Libreria FLACCOVIO LICAF
Piazza Don Bosco, 3
Libreria FLACCOVIO S.F.
Piazza V. E. Orlando, 15/16

◇ **RAGUSA**
Libreria E. GIGLIO
Via IV Novembre, 39

◇ **SIRACUSA**
Libreria CASA DEL LIBRO
Via Maestranza, 22

◇ **TRAPANI**
Libreria LO BUE
Via Cassio Cortese, 8

TOSCANA

◇ **AREZZO**
Libreria PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
Libreria MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R

◇ **GROSSETO**
Libreria SIGNORELLI
Corso Carducci, 9

◇ **LIVORNO**
Libreria AMEDEO NUOVA
di Quilici Irma & C. S.n.c.
Corso Amedeo, 23/27

◇ **LUCCA**
Libreria BARONI
Via S. Paolino, 45/47
Libreria Prof.le SESTANTE
Via Montanara, 9

◇ **MASSA**
GESTIONE LIBRERIE
Piazza Garibaldi, 8

◇ **PISA**
Libreria VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
Libreria TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **SIENA**
Libreria TICCI
Via delle Terme, 5/7

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
Libreria EUROPA
Corso Italia, 6

◇ **TRENTO**
Libreria DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO (Perugia)**
Libreria LUNA di Verri e Bibi s.n.c.
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
Libreria SIMONELLI
Corso Vannucci, 82

◇ **TERNI**
Libreria ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
Cartolibreria BELLUNESE
di Baldan Michela
Via Loreto, 22

◇ **PADOVA**
Libreria DRAGHI - RANDI
Via Cavour, 17

◇ **ROVIGO**
Libreria PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
Libreria CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
Libreria GOLDONI
Calle Goldoni 4511

◇ **VERONA**
Libreria GHELFI & BARBATO
Via Mazzini, 21
Libreria GIURIDICA
Via della Costa, 5

◇ **VICENZA**
Libreria GALLA
Corso A. Palladio, 41/43

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA, piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Concessionarie speciali di:**
  BARI, Libreria Laterza S.p.a., via Sparano, 134 - BOLOGNA, Libreria Ceruti, piazza dei Tribunali, 5/F - FIRENZE, Libreria Pirola (Etruria S.a.s.), via Cavour, 46/r - GENOVA, Libreria Baldaro, via XII Ottobre, 172/r - MILANO, Libreria concessionaria «Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato» S.r.l., Galleria Vittorio Emanuele, 3 - NAPOLI, Libreria Italiana, via Chiaia, 5 - PALERMO, Libreria Flaccovio SF, via Ruggero Settimo, 37 - ROMA, Libreria Il Tritone, via del Tritone, 61/A - TORINO, Cartiere Miliani Fabriano - S.p.a., via Cavour, 17;
- **presso le Librerie depositarie indicate nella pagina precedente.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10). Le suddette librerie concessionarie speciali possono accettare solamente gli avvisi consegnati a mano e accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1992

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1992
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1992 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1992

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:

- annuale	L. 330.000
- semestrale	L. 180.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L. 60.000
- semestrale	L. 42.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L. 185.000
- semestrale	L. 100.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L. 60.000
- semestrale	L. 42.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L. 185.000
- semestrale	L. 100.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, e i fascicoli delle quattro serie speciali:

- annuale	L. 635.000
- semestrale	L. 350.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 60.000**, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1992.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L. 1.200
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.200
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L. 2.400
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni sedici pagine o frazione	L. 1.200
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.300
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.300

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L. 115.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L. 1.300

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L. 75.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L. 7.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1992
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L. 1.300.000
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L. 1.500
per ogni 96 pagine successive	L. 1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L. 4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L. 295.000
Abbonamento semestrale	L. 180.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L. 1.300

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

L. 5.200